Année 1971 N°

145

UNIVERSITE DE PARIS – RENE DESCARTES

U.E.R. DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

GARNIER Philippe

Né le 14 Janvier 1942 a Paris XIV

Interne des Hopitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le : 1971

LA MUCOLIPIDOSE DE TYPE II OU MALADIE AVEC CELLULES A INCLUSIONS (I CELL DISEASE)

(A propos d'une observation)

Président: M. Alfred ROSSIER Professeur

Editions de l'AGEMP

8, rue Dante - Paris Ve

Année 1971 *N°*

UNIVERSITE DE PARIS – RENE DESCARTES

U.E.R. DE MEDECINE COCHIN PORT-ROYAL

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

GARNIER Philippe

Né le 14 Janvier 1942 a Paris XIV

Interne des Hopitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LA MUCOLIPIDOSE DE TYPE II OU MALADIE AVEC CELLULES A INCLUSIONS (I CELL DISEASE)

(A propos d'une observation)

Président: M. Alfred ROSSIER Professeur

Editions de l'AGEMP

8, rue Dante - Paris Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents

A ma Femme

A mon Fils

A mes Amis

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Alfred Rossier

Chef de Service à l'Hopital St Vincent de Paul

qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

En témoignage de profond respect
et de toute ma gratitude.

A mon Maitre,

Monsieur le Professeur Agrégé Jean Claude JOB

Chef de service à l'hôpital St Vincent de Paul

qui m'a confié le sujet de cette thèse.

En témoignage de ma très grande admiration
de mon entier dévouement et de toute ma
reconnaissance.

A mon Maître

Monsieur le Docteur Pierre GRENET

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service à l'Hôpital Herold

et

A Monsieur le Professeur Stéphane THIEFFRY

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service à l'Hôpital St Vincent de Paul

qui m'ont confié chacun une observation.

Qu'ils en soient très vivement remerciés.

A Monsieur le Docteur M. MAROTEAUX

Maître de Recherche à l'I.N.S.E.R.M.

dont les conseils ont été précieux
pour la rédaction de cette thèse.

A mes amis G. de MONTIS

et J.C. TURPIN

Chefs de Clinique à la Faculté

qui m'ont fidèlement guidé.

A Messieurs les Docteurs :

J.G. LEROY (Belgique)
M. TONDEUR (Belgique)
J.W. SPRANGER (Allemagne de l'Ouest)
F. VAN HOOF (Belgique)

Qu'ils soient remerciés de leurs aimables communications.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

EXTERNAT

Monsieur le Professeur P. PADOVANI
Monsieur le Docteur J. SALET
Monsieur le Docteur M. MORIN
Monsieur le Professeur R. MERGER
Monsieur le Professeur D. MAHOUDEAU
Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE
Monsieur le Professeur J. LENEGRE
Monsieur le Docteur A. GERBEAUX
Monsieur le Professeur C. LAROCHE

INTERNAT :

Monsieur le Professeur D. MAHOUDEAU
Monsieur le Professeur J.M. DEBRAY
Monsieur le Docteur P. GRENET
Monsieur le Professeur A. ROSSIER
Monsieur le Professeur C. LAROCHE
Monsieur le Professeur J. LAFOURCADE
Monsieur le Professeur H. BRICAIRE
Monsieur le Professeur D. ALAGILLE

Qu'ils reçoivent l'expression de toute ma gratitude pour leur enseignement.

A Monsieur le Professeur J. FREZAL

Président de l'Université René-Descartes

qui m'a judicieusement orienté vers la biologie.

A mes Maîtres de la Sorbonne:

Madame GANSE

Monsieur P. SLONIMSKI

Monsieur RIZET

Ils m'ont introduit aux joies de la recherche,

à travers la génétique moléculaire.

P L A N

I - INTRODUCTION

II - HISTORIQUE

III - OBSERVATION

IV - OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

V - SYNTHESE :

1 - Clinique
2 - Radiologie
3 - Biologie
4 - Anatomo-pathologie
5 - C ultures de tissus
6 - Génétique
7 - Pathogénie

VI - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

1 - Mucopolysaccharidoses
2 - Sphingolipidoses
3 - Mucolipidoses

oOo

I N T R O D U C T I O N

Parmi les syndromes dits pseudo hurlériens, une maladie a été récemment individualisée sous le nom de mucolipidose de type II ou maladie avec cellules à inclusions ("I cell disease"). Une observation en est ici rapportée et comparée aux autres cas de la littérature. A partir de ces données on essaiera de faire la synthèse des connaissances actuelles sur cette maladie, puis de la situer parmi les autres mucolipidoses après les avoir distinguées des mucopolipaccharidoses et des sphingolipidoses.

oOo

HISTORIQUE

- LES SYNDROMES "HURLERIENS"

C'est en 1917 que HUNTER décrivit deux cas de la maladie qui, deux ans plus tard, fut individualisée par Gertrude HURLER, de Munich.

En 1936, ELLIS appelle cette affection le gargoylisme.

En 1952, la nature de la thésaurismose glucolipidique et mucopolysaccharidique est mise en évidence par BRANTE puis UZMANN.

En 1957 et 1958 DORFMAN et MEYER montrent l'augmentation de l'élimination urinaire des mucopolysaccharides acides : chondroïtine B et Héparitine sulfate

En 1960, MAROTEAUX et LAMY montrent l'élimination de kérato sulfate dans la maladie deMORQUIO.

C'est ainsi que, en regroupant sous le vocable de mucopolysaccharidoses ces maladies et les syndromes voisins, Mc KUSICK, de même que MAROTEAUX et LAMY ont proposé en 1965 de les répartir en six types bien distincts, auxquels s'ajoutent des observations (d'ailleurs de plus en plus nombreuses) de formes atypiques de mucopolysaccharidoses. U ne partie de ces syndromes dits pseudo-hurlériens a été regroupée en 1969 et 1970 par SPRANGER et WIEDEMANN sous le nom de mucolipidoses (13-18).

- LES MUCOLIPIDOSES

Elles comprennent : la gangliosidose à ganglioside GM_1* de type 1 ou lipidose neuroviscérale, décrite par LANDING en 1964, la gangliosidose GM_1 de type II, décrite par SUZUKI en 1969, la fucosidose décrite par DURAND et coll. en 1966-1967; la mannosidose décrite par OCKERMAN en 1967; la sulfatidose juvénile avec mucopolysaccharidurie décrite par AUSTIN en 1965 puis THIEFFRY en 1967; la mucolipidose dé type I ou lipomucopolysaccharidose décrite par SAN FILIPPO en 1962,

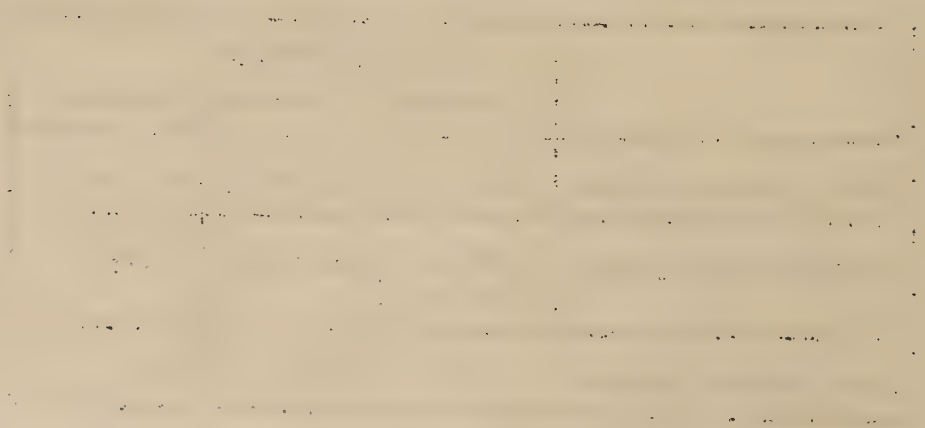
puis SPRANGER en 1968, BERARD en 1968, LOEB en 1969, la mucolipidose de type II ou maladie des cellules à inclusions (I cell Disease) décrite par LEROY et DE MARS en 1967, puis MATALON et DORFMAN en 1968, SPRANGER et WIEDEMANN en 1968, MAROTEAUX en 1970, la mucolipidose de type III ou pseudopolydystrophie, décrite en 1965 par Mc KUSICK, par MAROTEAUX et LAMY en 1966, enfin la maladie de FARBER décrite en 1957 qui peut être classée parmi les mucolipidoses depuis les travaux de MOSER et coll. publiés en 1969.

En 1971, une table ronde sur les dysplasies osseuses s'est tenue dans le cadre de la société européenne de Radiologie Pédiatrique et a retenu la classification de SPRANGER et WIEDEMANN pour les mucopolysaccharidoses et les mucolipidoses (24).

oOo

* - Note : en 1961, SVENNERHOLM a classé les gangliosides selon le nombre de leurs molécules d'acide sialique et selon la séquence de leur chaîne glucidique. On peut schématiser cette classification dans le tableau suivant :

	Chaine glucidique		
	4 hexoses	3 hexoses	2 hexoses
Trisialogangliosides	GT1	non isolé	non isolé
Disialogangliosides	GD1 a GD1 b	non isolé	GD3
Monosialogangliosides	GM1	GM2	GM3



OBSERVATION

Charles B..... est né le 13 décembre 1968 d'une famille rurale du centre de la France, aux mauvaises conditions socio-économiques. Ainsi ignore-t-on aussi bien les circonstances de sa naissance que la qualité de son développement.

Jusqu'à l'âge de 18 mois, il a été hospitalisé à plusieurs reprises à Nevers, pour rhino-pharyngite, bronchite ou déshydratation par diarrhée.

C'est à cette époque que les Docteurs BOUVATTIER et THOMASSIN, de Nevers suspectant une maladie de surcharge du groupe des mucopolysaccharidoses, le confient au Professeur ROSSIER à l'hôpital St Vincent de Paul à Paris, pour explorations.

- Examen clinique :

Le 22 juin 1970, soit à l'âge de 18 mois il mesure 65,5 cm, soit - 18 % (soit - 6 D.S.) pèse 6100 g, soit - 19 % par rapport à la taille selon l'abaque de SCHOLLER (soit - 4,7 D.S.). Son périmètre crânien est de 41 cm (soit - 7 déviations standards).

La dysmorphie faciale est évidente : les traits du visage sont grossiers, le nez ensellé et épaté, le bout du nez est assez volumineux et les narines sont antéversées. La lèvre supérieure est longue et épaisse. Il existe des bajoues importantes avec une pseudoinfiltration des joues. Celles-ci sont parcourues de fins vaisseaux télangiectasiques. Les yeux sont globuleux, bleus pâles; il y a un discret hypertélorisme. Les rebords orbitaires manquent de relief, les oreilles sont mal ourlées, aplaties transversalement, implantées bas; le lobule est très développé; le pavillon est assez court, les cartilages des oreilles sont fermes. La langue est grosse, non plicaturée. Les gencives sont épaissies de façon très frappante. Les dents sont implantées en dehors du bord libre, noyées dans l'hypertrophie gingivale, les incisives sont espacées les unes des autres. La voûte du palais est peu profonde. La machoire inférieure est un peu hypoplasique.

Le crâne est très anormal, la microcéphalie s'associant à une oxycéphalie. Les doigts perçoivent une crête sagittale, saillie de la suture métopique. Il existe une légère hypoplasie du frontal, un aplatissement de l'occiput. Les fontanelles sont fermées.

Les cheveux sont clairsemés, blond très pâle, décolorés, presque blancs.

Le cou est très court.

Le thorax est déformé, en carène, avec une petite dépression sous mammaire, surtout gauche.

La cyphose dorsale est exagérée, bas située, plutôt dorso-lombaire. Elle s'accompagne d'une scoliose. Il existe une fossette coccygienne.

La paroi abdominale est hypotonique.

Il existe une petite hernie ombilicale, un diastasis des muscles droits de l'abdomen. Surtout frappent le regard, deux énormes hernies inguino-scrotales qui toutefois n'ont pas perdu droit de cité dans l'abdomen.

Les membres sont hypotoniques. La mobilité des épaules et des coudes est limitée, on ne peut étendre complètement ces derniers.

Les mains sont courtes, à la fois trapues, étalées et épaisses. Les poignets sont enraidis, gonflés. On n'obtient pas la dorsiflexion de la main. Les doigts sont infiltrés, boudinés, avec tendance à la flexion et raideur des petites articulations des doigts qu'on ne peut étendre complètement; cela donne à la main un aspect en griffe très particulier.

Les cuisses sont spontanément en rotation externe. Il existe une luxation congénitale bilatérale des hanches.

La mobilité des genoux est limitée, surtout le gauche (30° 160°) Les condyles internes sont saillants.

La musculature est pratiquement inexistante.

Les chevilles sont normales.

Les pieds sont un peu infiltrés.

Les 2e orteils sont en position dorsale.

La peau est à la fois luisante et sèche, épaisse, infiltrée, difficile à mobiliser, surtout au niveau du tronc et des poignets. On ne peut la pincer. Le tissu cellulaire sous cutané est infiltré.

L'examen cardio-vasculaire et pulmonaire est normal.

Le foie déborde de trois travers de doigts sous le rebord costal.

La rate n'est pas perçue

Les fosses lombaires sont libres.

Les organes génitaux externes sont normaux.

L'examen neurologique montre une hypotonie des quatre membres. Il n'y a pas de paralysie musculaire. L'enfant ne tient pas sa tête. Il ne tient pas assis. Les réflexes ostéotendineux sont tous normaux et symétriques. Il n'y a pas de signe de Babinski, mais un signe de Rossolino bilatéral. Il ne semble pas y avoir de troubles sensoriels. La voix est rauque. La préhension est difficile et maladroite. Les mouvements des mains sont très imprécis. Il n'y a pas de mouvements des doigts. La préhension est très peu ferme : l'enfant lâche aussitôt les objets. Il arrive à les passer d'une main dans l'autre, mais sans pouvoir garder dans l'autre main. Il a très peu d'intérêt pour les objets, les tape, les secoue au lieu de prendre spontanément.

Le retard psychomoteur est donc considérable. Le quotient de développement est évalué à 26 et l'âge de développement à 5 mois (échelle de BRUNET LEZINE).

- Examen radiologique

Les radiographies osseuses, faites par le Professeur SAUVEGRAIN montrent une ostéoporose diffuse plus importante qu'il n'est accoutumé de voir dans la maladie de Hurler, une trabéculation grossière, un retard de maturation osseuse (deux points carpiens à 18 mois).

- Os longs :

Les os longs sont trapus, les diaphyses sont larges et courtes, irrégulières. Les corticales sont minces, certaines sont comme dédoublées, notamment au niveau des cubitus, les surfaces articulaires du radius et du cubitus forment un angle obtus ouvert vers le carpe. L'humérus est particulièrement élargi. Les métaphyses sont renflées. La métaphyse inférieure des humérus prend une forme

de palette arrondie. Les régions juxta métaphysaires sont renflées, surtout au niveau des parties basses des fémurs et hautes des os longs des membres supérieurs; à ce renflement fait suite un rétrécissement avant l'élargissement final de la métaphyse, au niveau des extrémités supérieures des humérus et des tibias, et inférieures des fémurs, ce qui donne un aspect de bec très particulier, rappelant le rachitisme, surtout pour le tibia. Les métaphyses fémorales et tibiales sont le siège de stries transversales. Les lignes métaphysaires sont irrégulières. Les métaphyses sont porotiques de même que les épiphyses, ces dernières sont irrégulières et touffues.

- Extrémités :

Les extrémités sont très anormales : non pas tant les pieds où l'on note pourtant l'aspect bref et triangulaire de la phalange distale du gros orteil, que les mains : par leur trame grossière, porotique, par l'aspect bref, épaissi, légèrement incurvé des métacarpiens, aux extrémités proximales amincies en pain de sucre, sauf pour le pouce qui est rectangulaire, par l'aspect cônique des extrémités distales des phalanges P1-P2 qui sont aussi très élargies et courtes, par les phalanges distales qui sont hypoplasiques.

Enfin, notons pour les parties molles, la pauvreté du développement musculaire, l'épaisseur de la peau et du tissu cellulaire sous jacent.

- Bassin :

Le bassin présente de très importantes déformations : une coxa valga de l'extrémité supérieure des fémurs, des cols fémoraux cylindriques, grossiers, des épiphyses fémorales proximales très petites, des ailes iliaques petites, évasées avec un étranglement à la base de l'os iliaque, une fermeture de l'encoche sciatique, des ischions et des pubis longs et étroits, des cavités cotyloïdes peu profondes. Les deux hanches sont luxées.

- Ceinture scapulaire :

Les omoplates sont hypoplasiques, grossières. Les clavicules sont épaisies.

- Rachis :

Le rachis n'est pas normal non plus : inflexion à convexité gauche de la région dorso-lombaire, accentuation discrète de la cyphose dorsale, diminution

du diamètre antéro-postérieur des corps vertébraux, qui sont légèrement ovoïdes ébauche de déformation en rostre de L1 et L2 et hypoplasie modérée de l'angle antéro-supérieur de ces vertèbres. Le sacrum et le coccyx sont peu ossifiés. Les vertèbres sacrées ont conservé leur individualité.

- Cotes

Les côtes sont très épaissies avec un aspect en palette, pour les côtes inférieures.

- Crâne :

Le crâne enfin, a un aspect très particulier : la selle turcique est normale, la forme générale n'est pas modifiée, mais la base est condensée au niveau des étages : antérieur, moyen et postérieur, le toit des orbites est condensé, et à un moindre degré la voûte.

Au total, un aspect très évocateur d'une maladie de Hurler, hormis le crâne. La condensation de la base étant plutôt évocatrice d'une maladie de Sanfilippo ou de certaines sphingolipidoses. De plus, une telle ostéoporose est inhabituelle dans les mucopolysaccharidoses.

- Tissus mous :

Enfin, on peut noter un gros foie, de volumineuses hernies inguinales bilatérales, une rate de volume normal, un coeur légèrement en sabot, et des opacités systématisées du parenchyme pulmonaire, à point de départ hilaire, évocatrices d' atélectasies.

Examen ophtalmologique

Lors de l'examen ophtalmologique, l'enfant ne suivait pas la lumière mais semblait cligner. Les réflexes photo-moteurs étaient présents. Les pupilles étaient rondes et symétriques. Les fonds d'yeux montraient des papilles et des vaisseaux normaux, et au niveau de la macula, une fovea reconnaissable et un léger oedème. L'examen à la lampe à fente montrait des dépôts cornéens épithéliaux et sous épithéliaux.

Examen électro-encéphalographique

Le tracé électroencéphalographique est normal au cours de la veille et du sommeil léger, trop lent au cours du sommeil profond.

Examen électrocardiographique :

L'électrocardiogramme est normal, si ce n'est une discrète hypertrophie droite.

Examens biologiques :

La numération globulaire montre une anémie hypochrome avec 3.750.000 globules rouges, 10,40 g % d'hémoglobine, 14.000 globules blancs, la formule est normale. Mais on note la présence de nombreux lymphocytes avec des vacuoles dont la plupart sont optiquement vides, et des inclusions cytoplasmiques, les vacuoles sont nombreuses, souvent disposées en plusieurs rangées jointives.

Le myélogramme montre des lymphocytes contenant des vacuoles et des inclusions cytoplasmiques, identiques à ceux observés dans le sang périphérique.

L'iodémie, faite systématiquement est normale, avec 4,6 γ pour 100 ml d'iode total et 3,6 γ d'iode hormonal (dosé par une méthode utilisant un auto-analyseur).

La chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires est normale

Le taux des mucopolysaccharides acides urinaires est de 12,56 mg °/₀₀ ce qui est normal (Dr. Maroteaux).

Le rapport $\frac{\text{mucopolysaccharides}}{\text{créatinine}}$ = 50,24 ce qui est à la limite de la normale.

A ce stade des investigations, le diagnostic de maladie de Hurler évoqué au départ, est remis en question. D'autre part, cliniquement le faciès est différent de celui observé dans la maladie de Hurler. De plus le malade est micro-céphale et brachycéphale, et non scapho-céphale. D'autre part une telle précocité et intensité du retentissement staturo-pondéral et psychomoteur est inhabituelle dans le gargoylisme.

S'il existe des opacités cornéennes, si la radiologie est très évocatrice, de cette maladie, pour le bassin, les métacarpiens, les côtes et le rachis, ce n'est pas le cas pour le crâne, la condensation de la base du crâne est inhabituelle dans le syndrome de Hurler, et la selle turcique est anormale.

Enfin et surtout l'excrétion normale (12,56 mg) des mucopolysaccharides urinaires s'oppose nettement au diagnostic.

L'enfant est alors rendu à sa famille. Il est réhospitalisé dans le service le 20 janvier 1971, à l'âge de 25 mois, pour que soient complétées les investigations.

A 6 mois de la première hospitalisation, le tableau clinique s'est aggravé. Le retard statural s'est accentué, puisque Charles ne mesure que 66 cm soit - 24 % ou - 7 D.S. et ne pèse que 6,600 g, soit - 14 % ou - 4,7 D.S.. Le périmètre cranien n'a pas augmenté (41 cms).

Le retard psychomoteur est toujours très marqué : le quotient de développement est en effet de 29, et l'âge de développement de 7 mois 1/2 pour un âge réel de 26 mois lorsque l'examen a été pratiqué.

L'enfant ne tient assis qu'avec un soutien, commence à peine à tenir sa tête, mais se fatigue très vite. Il se sert un peu de ses pouces et la préhension est un peu meilleure que lors du premier séjour. Il passe les objets d'une main dans l'autre et frappe deux objets l'un contre l'autre. Il repère les objets, suit du regard, mais la vision semble très imprécise. Il sourit un peu plus, prononce maladroitement une syllabe unique, d'une voix rauque. On considère comme certain que le milieu familial très fruste contribue à aggraver une débilité déjà profonde.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

L'électroencéphalogramme est normal.

Un électrocardiogramme montre une aggravation très nette de la surcharge ventriculaire droite.

Ceci correspond à l'augmentation marquée du ventricule droit sur la radiographie de thorax : le coeur est très nettement en sabot. Il existe un petit débord droit. Le parenchyme pulmonaire est toujours le siège d'opacités évoquant des atélectasies.

L'examen ophtalmologique montre une infiltration cornéenne diffuse à prédominance centrale par une substance de surcharge. Les cristallins sont clairs. Les fonds d'yeux montrent des papilles normales; la macula est peut être un peu étalée et trop sombre, mais il n'y a pas de tache rouge cerise . L'examen

au biomicroscope met en évidence des lésions d'aspect typiquement Hurlérien encore peu évoluées, il existe une opalescence légère,diffuse, des couches antérieures de la cornée, avec déjà quelques images en pastilles un peu plus marquées à droite qu'à gauche.

Les radiographies complètes du squelette montrent une aggravation considérable des lésions déjà constatées. Pour les os longs, la diaphyse est trapue, raccourcie. L'extrémité supérieure de l'humérus porte une encoche interne immédiatement sous métaphysaire. Les deux os de l'avant-bras sont épais et gonflés, et leurs extrémités inférieures irrégulières, déformées en cupule, leurs métaphyses sont élargies. Aux membres inférieurs, les diaphyses sont raccourcies, les métaphyses fémorales inférieures et tibiales supérieures sont le siège de stries transversales. Aux quatre membres, les épiphyses sont irrégulières. Il y a trois points carpiens petits. Les anomalies des mains déjà décrites sont beaucoup plus accusées : les premières phalanges et les phalanges intermédiaires sont beaucoup plus gonflées, déminéralisées, avec une extrémité distale très pointue et effilée, les métacarpiens sont très raccourcis, avec une extrémité proximale plus effilée encore que lors du premier examen. Le bassin a toujours le même aspect, avec un étranglement de la base des ailes iliaques qui sont petites et très ouvertes, les cavités cotyloïdes sont extrèmement agrandies, l'extrémité supérieure des fémurs est en coxa-valga, les points fémoraux supérieurs sont petits et irréguliers. Le rachis présente une cyphose dorso-lombaire avec un aspect irrégulier du bord antérieur de L3, en marche d'escalier, et également quelques irrégularités de forme de D12 et L1, les vertèbres sont dans l'ensemble ovoïdes et globuleuses. Les côtes sont soufflées avec une extrémité proximale relativement étranglée en rames. Le crâne présente, outre la condensation de la base du toit des orbites et des rochers déjà décrites, une accentuation de la condensation de la voûte, et une craniosynostose le long de la suture longitudinale, ainsi qu'une craniosynostose de la coronale en voie de constitution. La base du crâne est raccourcie dans l'ensemble et le crâne reste petit.

Les frottis de sang montrent de très nombreux lymphocytes vacuolés Les vacuoles sont optiquement vides, très nombreuses, jointives, sur une à trois rangées. Le Professeur Maroteaux,au vu des lames,y reconnaît les cellules de la mucolipidose de type II.

Une ponction lombaire est faite et montre un liquide céphalo-rachidien normal tant par la cytologie que par l'étude chimique puisque les protéines totales sont à 0,47 g /l et les γ globulines inférieures à 9 %. Notons que cette P.L. a été très mal supportée, ce qui fait penser qu'il existe bien un syndrome d'hypertension intra cranienne.

Les phosphatases alcalines du sérum sont un peu augmentées.

Le dosage de l' aryl sulfatase A et B intra leucocytaires (Dr. TURPIN) retrouve des chiffres normaux pour l'âge du malade.

HISTOLOGIE

Enfin sont pratiqués (Dr. TONDEUR) une ponction biopsie hépatique, une ponction biopsie rénale et une biopsie cutanée :

Le parenchyme hépatique étudié histologiquement (Professeur LE TAN VINH, Docteur TONDEUR) comporte des espaces portes normaux. Les hépatocytes sont, par endroits, vacuolés, leur cytoplasme n'est pas clair et abondant comme il est habituel dans la maladie de Hurler. Le carmin de Best les colore très mal. Le Hotchkiss est faiblement positif. Parmi les hépatocytes existent de rares amas de cellules rondes, difficilement interprétables.

Microscopie électronique :

L'étude ultrastructurale des prélèvements (Docteur TONDEUR) montre :

- dans le foie une vacuolisation importante d'un petit nombre de cellules probablement histiocytaires. Ces inclusions sont claires, limitées par une membrane unitaire. Les lysosomes des hépatocytes sont modérément dilatés. Les hépatocytes contiennent des inclusions pléiomorphes.

Dans le rein, les cellules épithéliales glomérulaires contiennent un très grand nombre d'inclusions à contenu clair, limitées par une membrane unitaire, y y compris dans les podocytes ; les membranes basales sont normales; les pédicelles sont fusionnés en certains endroits. Les cellules endothéliales contiennent des inclusions à contenu pléiomorphe.Les cellules mésangiales montrent des inclusions contenant essentiellement des lipides lamellaires. Des inclusions similaires, bien que beaucoup moins nombreuses, sont observées au niveau des cellules épithéliales des tubes contournés proximaux.

Au niveau de l'interstitium rénal, les fibrocytes sont intensément chargés d'inclusions à contenu nettement plus pléiomorphe que les cellules épithéliales glomérulaires.

Cultures de tissus :

L'étude des fibroblastes en culture montre, en contraste de phase, le phénotype des cellules à inclusions "I cell", tout à fait caractéristique, le cytoplasme étant rempli de granulations réfringentes ne respectant qu'un croissant juxta-nucléaire correspondant probablement à l'appareil de Golgi. Il est vraisemblable que ces inclusions correspondent aux lysosomes bourrés de substances de surcharge. Ces granulations ne sont pas métachromatiques au bleu de toluidine. Le cytoplasme montre une réaction très intense de la phosphatase acide, respectant la zone juxta nucléaire. En microscopie électronique, les cellules cultivées apparaissent comme remplies de nombreuses inclusions cytoplasmiques contenant un matériel modérément osmiophile et assez pléiomorphe, avec des granules de glycogène et des images lamellaires d'origine vraisemblablement lipidique. Les contours des noyaux sont très lobulés. Le cytoplasme contient en outre des plages de glycogène.

Enzymologie :

Enfin les mesures d'activités d'un certain nombre d'enzymes du fragment hépatique sont les suivantes : (Dr. F. VAN HOOF)

Hydrolases acides	Milliunité par gramme (¥) de tissu		% de la normale	
	Propositus	Valeurs norm. moyennes	Propositus	Valeurs norm. extrêmes
α l arabinosidase	36	48	75 %	58 à 200 %
α D galactosidase acide	263	79	333 %	28 à 249 %
β D galactosidase acide	309	630	49 %	43 à 194 %
Nacétyl β D galactosaminidase	774	358	216 %	50 à 211 %
N acétyl β D Glucosaminidase	9864	2390	413 %	48 à 221%

une milli-unité est la quantité d'enzyme qui hydrolyse une nanomole (milli-micromole) de substrat par minute, dans les conditions expérimentales.

- l'α-L arabinosidase est normale,
- l'α-D galactosidase acide est augmentée
- la β-D galactosidase acide est à la limite inférieure de la normale
- la n-acétyl β D galactosaminidase est doublée
- la N acétyl β D galactosaminidase est très augmentée(plus que triplée.)

Ces constatations correspondent tout à fait à ce qui a été décrit dans la mucolipidose de type II.

EVOLUTION

Sans revenir sur l'aggravation notée de 18 mois à 25 mois, elle a été émaillée par une infection respiratoire très sévère, lors de la deuxième hospitalisation, dominée par un encombrement bronchique et une obstruction nasale considérable, responsable d'une détresse respiratoire, heureusement réversible.

Charles a pu rejoindre sa famille en état général un peu meilleur.

ENQUETE FAMILIALE

(due à l'obligeance du Docteur THOMASSIN)

Les parents semblent cliniquement normaux. Ils ont eu dix enfants :

1 - un garçon de 14ans est normal, suivant une scolarité dans un collège technique,

2 - une fille de 12 ans est normale,

3 - Stéphane, 3e enfant, né en 1960, est mort en 1961. Il avait un très grand retard psycho-moteur un faciès identique à celui de Charles, un thorax déformé, un palais ogival. Il est décédé à 11 mois de pneumopathie aiguë.

Deux radiographies de thorax ont été faites à trois mois d'intervalle. La première à l'âge de 1 mois, montre une ostéoporose diffuse et un aspect de malacie très particulier, avec trabéculation grossière, appositions périostées des métaphyses humérales et des côtes. La seconde, montre une diminution de cette maladie et un squelette qui se rapproche beaucoup plus de celui de Charles : scoliose dorso-lombaire, côtes élargies en palettes, bassin identique, tant par les ailes iliaques hypoplasiques évasées et rétrécies à leurs bases, que par les cols fémoraux dont on voit les parties toutes proximales avec la luxation bilatérale des hanches; les extrémités proximales des humérus, partiellement visibles sont souflées avec encore des appositions périostées et les anomalies déjà décrites des régions juxta métaphysaires, métaphysaires et épiphysaires.

Pour les parties molles, on voit que l'abdomen est distendu, hypotonique avec hépatomégalie. On devine la naissance des hernies inguino-scrotales. On voit l'infiltration de la peau et du tissu cellulaire sous cutané sur une musculature réduite; les lobules des oreilles sont visibles, volumineux. Le coeur est gros, avec un gros ventricule droit. Stéphane était dont très probablement atteint de la même maladie.

4 - Après lui, vient une fille de 10 ans, qui serait normale,

5 - le cinquième enfant, Pascal est un garçon né en 1963, décédé à l'âge de 1 mois de pneumopathie sévère avec insuffisance cardiaque. Son visage avait le même aspect que celui de Charles. Il avait de très grosses hernies inguinales bilatérales et des troubles neurologiques. Il avait fait un syndrome tétaniforme néonatal. Il est arrivé moribond à l'hopital de Nevers où un ECG a pu être fait, montrant des signes d'hypertrophie auriculaire droite. Il avait une hypotonie généralisée et une absence de réflexes archaïques. Enfin, l'abduction des hanches était cliniquement limitée. Il est décédé le 15 janvier 1963.

6 - Le 6e enfant est une fille de 7 ans qui serait normale.

7 - Le 7e est une fille : Frédérique, née en mars 1965, prématurée pesant 2.360 g. Elle est entrée à l'hopital de Nevers à 3 mois pesant 3.600 g. elle est décédée lors d'un deuxième séjour d'une pneumopathie. Elle aussi ressemblait à Charles. A 5 mois, elle était très hypotrophique, pesant 3.930 g., elle avait une gibbosité, une grosse déformation thoracique, des pieds en varus équin, un souffle systolique maximum au 4e espace intercostal gauche, avec un énorme coeur en scopie, elle n'avait pas d'hépatosplénomégalie. Elle avait en outre une fissure palatine et n'avait jamais souri à 6 mois.

8- le 8e enfant a 4 ans, il est normal.

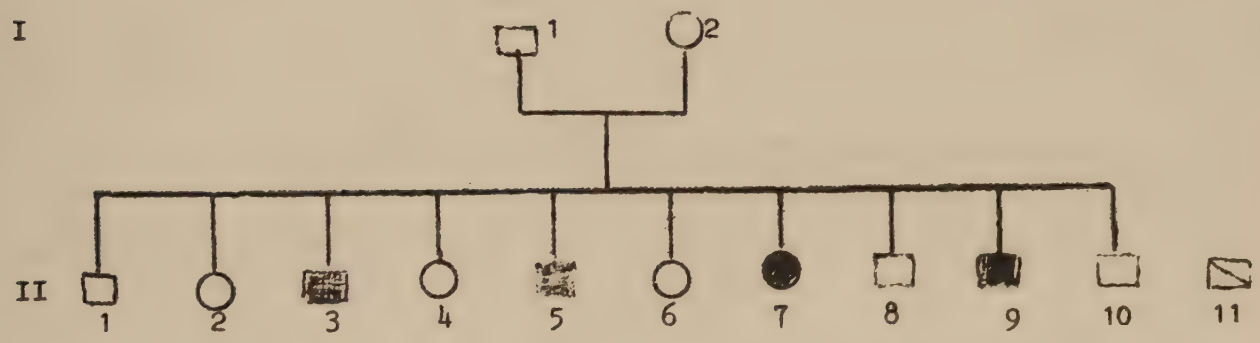
9 - Le 9e enfant est Charles, propositus.

10 - le 10e a un an, il est normal.

Donc quatre enfants, trois garçons et une fille de cette fratrie sont atteints de retard mental, de dysmorphie faciale, d'anomalies thoraciques, rachidiennes et cardiaques. Les trois garçons ont de volumineuses hernies inguinales, une luxation de hanche bilatérale, et deux d'entre eux ont des anomalies radiologiques du squelette identiques.

Il est hautement probable que tous les quatre avaient la même maladie.

Enfin, un cousin, dont le mode de filiation n'est pas connu a été hospitalisé en septembre 1960 pour un petit poids de naissance : 2.460 g. et pour absence de prise de poids. Il avait une hernie inguinale gauche et était débile. Ces constatations sont compatibles avec une transmission récessive autosomique.



oOo

REVUE DE LA LITTERATURE

Les observations de mucolipidoses de type II confirmées demeurent très rares. Nous avons pu en retrouver quatorze publiées et avons également eu connaissance de un cas inédit, ce qui avec notre observation, porte le total à seize.

En 1967, LEROY et DE MARS (2,3,4) ont étudié deux observations, individualisant la maladie sur des signes cliniques, radiologiques et sur l'étude histologique,ultrastructurale et cytochimique des fibroblastes en culture obtenus à partir de biopsie de peau des malades.

Depuis, ces auteurs font état de trois cas nouveaux (20, 28).

En 1968, MATALON, CIFONELLI, ZELLWEGER et DORFMAN (5) étudient les fibroblastes d'un malade ayant cliniquement un syndrome de Hurler. Les cellules cultivées contiennent des inclusions semblables à celle décrites par LEROY et DE MARS en 1967. Les auteurs concluent que ce sujet est atteint de mucolipidose de type II.

En 1968-69, SPRANGER et WIEDEMANN publient trois cas (6- 12) et en 1969 (13) et 1970 (18), brossent un tableau de la maladie à partir des cinq cas de LEROY et DE MARS, et de trois observations personnelles.

En 1970, MAROTEAUX (17) publie l'étude des fibroblastes en culture provenant de deux malades, décrit des lymphocytes vacuolés dans le sang et la moelle osseuse et reprend la description radiologique, tandis que LUSCHINGER et coll. décrivent brièvement un cas (19).

En 1971, LEROY et coll. (28) reprennent la description clinique à partir de huit observations, WIESMANN et coll. (22-23) font l'étude enzymatique des fibroblastes d'un cas, et TONDEUR et coll. (29) publient l'étude clinique, biochimique et ultra structurale très complète d'un autre; ils font état de com-

munications personnelles d'observations de MATALON et DORFMAN, de LUSCHINGER et de EECKELS (35-36). Ces données nous ont permis de compléter cette étude.

Sept autres cas probables s'y ajoutent, auxquels manquent un ou plusieurs éléments de diagnostic.

Les observations de IANNACONE et de CAPOTORTI en 1969 (11) de deux soeurs, et celles de GOUTIERES et AICARDI (27-39), de GRENET et GUBERT (38) en 1971, sont cliniquement, radiologiquement et anatomiquement très semblables aux observations déjà décrites.

Enfin nous retenons les observations de CAFFEY en 1952 sur deux cas (1) et de MARCHAL et coll. en 1968 (8) comme étant très vraisemblablement des cas de la maladie.

Les principales constatations faites dans ces 23 observations sont rassemblées dans les tableaux I et II.

La maladie a été initialement détectée par LEROY et DE MARS (2,3,4) sur l'existence d'inclusions réfringentes dans les fibroblastes en culture obtenus à partir de la peau de malades considérés jusqu'alors comme ayant un syndrome de Hurler. Ainsi, seules ont été retenus comme certains les cas où des fibroblastes ayant ce phénotype ont été observés.

Mais on trouve des cellules identiques dans la mucolipidose de type I (16). Toutefois une différence est essentielle, bien que ce ne soit pas la seule, entre les deux maladies : la β galactosidase hépatique est augmentée dans le type I tandis qu'elle est normale ou basse, dans le type II (7, 14, 15, 17, 18, 21, 28, 29). Dans un cas cette diminution est comparable à celle de la maladie de Hurler (34).

C'est sur ces deux critères qu'ont été classées les observations :

1 - observations certaines (15 propositi). Ce sont les cas répondant à la définition initiale, soient : les cinq cas de LEROY et DE MARS (9-28), celui de MATALON et DORFMAN (5), les trois de SPRANGER et WIEDEMANN (12, 13, 18, 28) les deux de MAROTEAUX (17, 34), ceux de LUCHSINGER (1935) et de EECKELS (36), de TONDEUR (29), de WIESMANN (22) et le cas ici rapporté.

Principaux signes	Leroy et De Mars (5 cas)	Matalon et coll. (1 cas)	Spranger et Wiedemann 3 c.	Maroteaux et coll. (2 cas)	Luchsinger et coll. (1 cas)	Eeckels et coll (1 cas)	Tondeur et coll. (1 cas)	Wiesmann et coll. (1 cas)	Observation personnelle	Iannacone et Capotorti (2 soeurs)	Goutières et Aicardi (1 cas)	Grenet et Gubert (1 cas)	Caffey (2 cas)	Marchal et coll. (1 cas)
Petit poids de naissance	+	?	+				Normal		?	+	+	+	?	+
Nanisme précoce (arret croissance vers 2 ans)	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+
Retard psychomoteur sévère	+	+	+	+	+	+	+	+(modéré)	+	+	+	+	+	+
Dysmorphie faciale proche du gargoylis.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Hypertrophie gingivale	+	+	+ dans 1 cas; 0 dans 2 (soeurs)	+	+	+	+		+	+	+	+		
Brachycéphalie	+			+					+	+	+	+		+
Oxycéphalie	+								+		+	+		
Microcéphalie	Dans 2 cas - Dans 3 cas ?	?	?	+	+	+	+		+	-	+	+	+	+
Cyphoscoliose dorsolombaire	+		+				Cyphose dorsa. haute		+	+	+	+		+
Déformation thoracique	+	?	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	-
Diastasis des droits de l'abdomen	+		+						+		+	+		
Hernies ombilicales et/ou inguinales	+		±				-	+	+	+	-	+		
Raideurs articulaires	+ +	+	+				+		+	+	+	+		±
Subluxation ou luxation congénitales des hanches	+		+	+			+		+	+	+	+		+
Mains gonflées en griffes	+		+				+		+	+	+	+		doigts courts et épais, sans rétractions
Epaississement de la peau	+		+	+	?	+	+		+	+	±	+	+	
Hépatomégalie	+ modérée	++	± modérée inconstante	+	+	+	-	-	+ modérée	+	+ (modérée)	++	-	-
Splénomégalie	±	++	±	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-
Hémangiomes caverneux	2 cas + 6 cas ?								-	+	-			
Opacités cornéennes	-	?	-	-	+	+	-		+	-	+	-	-	-
Anomalies radiologiques du squelette : 1er temps ostéomalacie avec appos. périos.	+	?	+	+					+ (radios du frère du propositus)	+	+	+		
Anomalies radiol. du squelette : 2e temps pseudo-Hurlérien	+	+	+	+	+	+	+	+ (modérées)	+	+	+	+	+	+
Infections respiratoires répétées	+		+		+		+		+	+		-		±

TABLEAU II

	Leroy & de Mars	Matalon et coll.	Spranger & Wiedermann	Maroteau et coll.	Luchsinger et coll.	Eeckels et coll.	Tondeur et coll.	Wiesmann et coll. (1 cas)	Observation personnelle	Iannalone et Capotori (2 soeurs)	Goutières et Aicardi	Grenet et Grubert	Caffey	Marchall et coll
Mucopolysaccharides urinaires	N	↗	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	non étudiée	N
Lymphocytes vacuolés (vacuoles vides)	+		Sang + Moelle osseuse +	Sang + Moelle osseuse +	+	+	Sang + Moelle osseuse +	Sang + Moelle osseuse +	Sang + Moelle osseuse +	Sang + moelle osseuse +	Sang + moelle osseuse +	Sang + moelle osseuse	non étudiée	-
En cultures de tissus présence de fibroblastes à inclusions réfringentes dites "I cell"	+	+	+	+	+	+	+	+	+	non étudiée	étude en cours	étude en cours	non étudiée	non étudiée
Granulations métachromatiques au bleu de toluidine dans les fibroblastes	Métachromasie peu intense et floue	+ Après traitement par : chloroforme et méthanol 2/1	+ après traitement par : chrolorofme et méthanol 2/1	+ avant tout traitement. + après traitement par chloroforme et Méthanol 2/1 + cellules vieillies		-	-	+	—	non étudiée	étude en cours	étude en cours	non étudiée	non étudiée
Hydrolases acides du foie	Nles dans 3 cas β D galactosidase ↘ dans 4 cas	Non étudiées	Nle dans 2 cas Limite inférieure de la normale dans 1 cas	↘ β D galactosidase	↘ β D galactosidase	↘ β D galactosidase	↘ β D galactosidase	Hydrolases hépatiques ? ↘ β D galactosidase des fibrob.	β D galactosidase : limite inférieure de la normale	↘ β D galactosidase	↘ β D galactosidase	étude en cours	non étudiée	Nle
Ultrastructure hépatique	Non étudiée	Non étudiée	Non étudiée	Vacuoles claires dans des cellules inconnues	non étudiée	Vacuoles claires dans cellules ressemblant à histioc. et inclus. pléiom. des hépatocytes	Hépatoc. à inclusions pléiomor. Cellules proches des hystioc. avec vacuoles claires	?	Hépatoc. à lysosomes dilatés. Inclus. pléiomorphes cel. proches des hyst. avec vacuol. claires	Microscop. ordin. cellules vacuolées dans le foie	vacuolisation des hépatocytes	étude en cours	non étudiée	vacuolisation des hépatoc. et cell. deKupffer. Inclus. lipidiques dans le cytop. des hépato.
Ultrastructure rénale	Non étudiée	Non étudiée	Non étudiée		non étudiée		Inclusions clair. des cel. épith. glom. et tubes cont. proxim. Fibrob. interst. ball. avec inclus. claires		Inclus. claires des cell. épith. glomérul. et tubes cont. proxim. Fibrob. interst. chargés d'inclus. pléiomorphes	cellules vacuolées dans l'épithélium tubulaire des reins	non étudiée	étude en cours	non étudiée	non étudiée

Parmi ces 7 cas, 2 font partie de ceux observés par Spranger

Il est difficile d'évaluer la fréquence des signes parmi ces observations, toutes n'étant pas publiées en détail.

Toutefois des signes apparaissent constants notés par tous les auteurs :

- l'apparition précoce du syndrome, souvent dès la naissance,

- le nanisme dysharmonieux précoce, avec arrêt de croissance vers 2 ans,

- le retard psychomoteur très sévère avec arrêt de développement vers 18 mois,

- la dysmorphie faciale rappelant le gargoylisme.

- l'hypertrophie gingivale, quasi constante ne manquant que chez deux soeurs observées par SPRANGER et peut être chez le malade de WIESMANN

- les anomalies de la statique rachidienne, le plus souvent une cyphose dorso-lombaire avec légère scoliose associée, une cyphose dorsale haute dans le cas de TONDEUR,

- la déformation thoracique, avec thorax étroit,

- le diastasis des muscles droits de l'abdomen auquel des hernies inguinales et ombilicales sont souvent associées,

- les raideurs articulaires,

- les subluxations ou luxations de hanches

- l'aspect des mains gonflées, les doigts légèrement retractés en demi-flexion empêchant l'extension complète,

- l'épaississement de la peau, tendue et qu'on ne peut plisser,

- les anomalies radiologiques du squelette évoluant en deux temps : ostéomalacie précoce, puis aspect pseudo-hurlérien,

- les lymphocytes à vacuoles vides, dans le sang et, sauf dans le cas de TONDEUR dans la moelle osseuse,

D'autres signes paraissent moins constants :

- un crâne plutôt brachycéphale que dolichocéphale,

- une microcéphalie, notée dans environ 1/3 des cas,

- une oxycéphalie est due à la saillie de la suture métopique. LEROY et DE MARS en font état dans leur description princeps (9). Ce fait, présent dans

notre observation, n'est pas mentionné dans les autres rapports.

- une hépatomégalie est inconstante, toujours modérée. Une splénomégalie est plus inconstante encore.

- des hémangiomes caverneux ne sont décrits que dans les deux observations princeps (9).

- des opacités cornéennes ont été retrouvées dans 3 cas dont le nôtre, (19, 36).

- les mucopolysaccharides acides ne sont pas augmentées, sauf dans le cas de MATALON et DORFMAN (5, 37).

Quant aux aspects ultrastructuraux, ils sont identiques dans les cas où l'étude en a été faite. Mais les données à ce jour sont encore trop fragmentaires pour que l'on puisse conclure à leur spécificité.

Une remarque à propos de ces cas certains : deux soeurs, observées par SPRANGER (28) montrent un tableau clinique moins marqué que l'ensemble des autres malades : le nanisme est moins sévère, il n'y a pas d'hyperplasie gingivale, l'évolution est plus lente. Chez le patient observé par WIESMANN (22) le retard psychomoteur et les altérations radiologiques semblent modérées et l'auteur ne fait pas état d'une hyperplasie gingivale. Ces faits pourraient suggérer une hétérogénéité des cas.

2 - <u>Observations très probables</u> (4 propositi)

Les deux soeurs décrites par IANNOCONE et CAPOTORTI(11) réalisent un tableau complet de la maladie. Le crâne des malades n'est pas microcéphale. Elles n'ont pas d'opacités cornéennes. Mais les fibroblastes n'ont pas pu être étudiés. La β galactosidase hépatique est abaissée dans le cas où elle a pu être dosée (40)

GOUTIERES et AICARDI (27, 39) ont décrit un cas en tous points comparables aux cas certains. Il comporte une microcéphalie et des opacités cornéennes. La β galactosidase hépatique est abaissée. Mais les résultats des cultures de fibroblastes n'étaient pas connus au moment de la présentation. Deux points sont particuliers à cette observation : l'existence de microcalcifications ectopiques et l'élimination élevée de galactosyl-galactosyl céramide dans les urines.

L'observation de GRENET et GUBERT non publiée (38), est encore en cours d'étude. Les résultats des cultures de fibroblastes, des études ultrastructurales et enzymatiques ne sont pas encore connues. Mais les données cliniques, radiologiques, hématologiques, l'absence d'élévation des mucopolysaccharides urinaires font très fortement suspecter le diagnostic. Ce cas comporte une microcéphalie et une hépatomégalie importante. Il n'y a pas d'opacités cornéennes. Les signes hématologiques sont particuliers : dans le sang, on note une anémie normochrome, une polynucléose avec hyperlymphocytose, un grand nombre d'érythrocytes acidophiles et polychromatophiles, des lymphocytes à vacuoles vides, une thrombopénie. La biopsie osseuse montre une moelle hypoplasique et des anomalies de l'ossification.

3 - Observations probables (3 propositi)

Les deux cas décrits par CAFFEY (1) se rapprochent des observations certaines, mais un certain nombre d'éléments morphologiques ne sont pas décrits, le premier temps radiologique manque, les cultures de fibroblastes et les études enzymatiques n'étaient pas pratiquées à l'époque.

L'observation de MARCHAL (8) est assez proche des cas considérés comme des mucolipidoses de type II, mais il n'y a pas de dysmorphie faciale, pas de déformation thoracique, les mains ne sont pas en griffes, il n'y a que peut de raideurs articulaires et elles sont retardées, les fibroblastes en culture ne semblent pas avoir été étudiés.

Très schématiquement la maladie peut être évoquée devant un nourrisson ou un petit enfant ayant un nanisme dysharmonieux, une dysmorphie faciale proche, mais distincte du gargoylisme décrit par HURLER, avec hypertrophie gingivale, une déformation thoracique, des raideurs articulaires et particulièrement des mains, un épaississement de la peau, des anomalies osseuses plus ou moins évocatrices de syndrome de HURLER selon le stade de la maladie; il est hautement suspecté si les mucopolysaccharides acides urinaires sont normaux et s'il existe des lymphocytes à nombreuses vacuoles vides. Les critères les plus importants sont le dosage de la β galactosidase hépatique qui permet presque d'affirmer le diagnostic si elle est normale ou basse, et surtout les cultures de fibroblastes qui révèlent la présence de cellules à inclusions.

oOo

ESSAI DE SYNTHESE

La mucolipidose de type II ou maladie des cellules à inclusions ("I cell disease") est donc une entité bien définie. Nous nous proposons de tenter de la décrire sur le plan clinique, radiologique, biologique et anatomopathologique.

Toutes les données concernant l'étude des fibroblastes de peau en culture de tissus seront regroupées en un chapitre avant l'étude génétique de la maladie et une discussion pathogénique.

I - ETUDE CLINIQUE

Les signes apparaissent très tôt dans la vie, souvent dès la naissance (9, 18, 28). Le plus souvent l'enfant pèse moins de 2500 g à ce moment. Ensuite sa croissance staturo-pondérale est très lente et s'arrête vers deux ans. Ce nanisme est dysharmonieux. La dysmorphie et le retard psychomoteur sont les motifs habituels de l'examen. La dysmorphie cranio-faciale est ce qui frappe le plus (5, 9, 16, 17, 18, 19, 22, 28, 29). les traits du visage sont grossiers, épaissis. La base du nez est enflée, le bout en est souvent saillant et les narines sont antéversées. Les yeux sont globuleux, avec épicanthus et parfois hypertélorisme. Les lèvres sont épaisses. Les gencives sont hypertrophiées d'une façon très particulière, recouvrant parfois l'émergence des dents. La machoire inférieure est hypoplasique. Les oreilles sont mal ourlées, implantées bas, leurs cartilages sont fermes. Il y a généralement une saillie de la suture métopique et une brachycéphalie. Le plus souvent le front est haut, les régions biparié-tales larges et le sommet du crâne plat. Dans environ 1/3 des cas (19, 29, 34, 35, 36), est notée au contraire, une microcéphalie avec hypoplasie des frontaux et des pariétaux et aplatissement de l'occiput. Il n'y a pas d'hirsutisme, les cheveux sont clairsemés, parfois décolorés.

Le cou est court, le thorax étroit (9, 17, 18, 28, 29). il existe une cyphose dorso-lombaire et une légère scoliose (9, 18 28, 29). La paroi abdominale est hypotonique, avec diastasis des droits, hernies ombilicales et inguinales chez les garçons (9, 18, 22, 28). Les membres sont courts, les extrémités gonflées, surtout les mains qu'on a peine à étendre complètement sur le poignet, les doigts sont légèrement fléchis et on ne peut non plus les étendre; le tout réalise un aspect en griffe (9, 13, 18, 28, 29). Aux pieds, le 2e orteil est souvent en dorsi-position (9). Les autres articulations sont enraidies (9, 18, 28, 29). Les hanches sont sublúxées, souvent existe une luxation congénitale, motif possible de la première consultation (9, 17, 18, 28, 29).

La peau est épaisse, infiltrée (9, 18, 28, 29, 34), on ne peut la pincer. Elle est surtout ferme au niveau des épaules, des poignets et des chevilles. La tension cutanée diminue en cours d'évolution (28). Des veines sous-cutanées tortueuses sont visibles autour des yeux (28). La peau des joues est rosée, du fait de fins vaisseaux télangiectasiques intracutanés.

Le reste de l'examen montre souvent une hépatomégalie modérée (9, 17, 18, 28, 29). Une discrète splénomégalie est parfois notée. Le plus souvent, l'auscultation cardiaque révèle un murmure systolique au delà de la première année (28).

LEROY et DEMARS ont trouvé des hémangiomes caverneux sur la peau de leurs deux premiers malades (9).

De fines opacités cornéennes sont trouvés dans un cas sur cinq, et, le plus souvent, sont associées à la microcéphalie (19, 28, 36).

Le retard psychomoteur est profond. (9, 17, 18, 19, 28, 29, 36). Il n'y a pas de régression, mais les acquisitions sont très lentes et vers 18 mois 2 ans, l'enfant cesse de progresser. La tenue de tête est tardive, la position assise rarement acquise, sauf parfois avec un support (9, 28). Avec soutien, la marche est parfois ébauchée (28). Le langage est absent ou très pauvre, l'enfant répétant d'une voix rauque quelques monosyllabes. La préhension est maladroite, mal dirigée. Il ne sait que frapper deux objets l'un contre l'autre, et quand il en passe un d'une main dans l'autre, il n'arrive pas à le garder. Le caractère des enfants est le plus souvent trop calme, placide. L'intérêt pour l'entourage est peu marqué. L'évolution est constamment émaillée d'infections ORL, de bronchites répétées (9, 18, 19, 28, 29)entraînant parfois une hypertrophie ventricu-

laire droite. La mort est jusqu'à présent constamment survenue avant l'âge de 8 ans pour les malades actuellement connus (28).

II - ETUDE RADIOLOGIQUE

Les signes radiologiques évoluent en deux stades (9, 13, 17, 18, 28) Nous n'en avons observé que le second chez notre malade.

Au début, le fait dominant est la déminéralisation diffuse du squelette. Les corticales sont très minces avec des images d'apposition périostées ou de dédoublement. La trame osseuse est à grosses mailles. Les os sont courts, Les diaphyses des os longs sont parfois élargies, incurvées. Les métaphyses s'élargissent brusquement et leurs limites sont irrégulières. Cet aspect évoque une ostéomalacie. Toutefois l'élargissement de la région médiane des métacarpiens leur donnant une forme olivaire doit être retenu, de même que l'évasement des ailes iliaques, et parfois un léger coin antérieur des vertèbres lombaires.

L'évolution radiologique du squelette se fait vers un aspect acquis autour de 18 mois - 2 ans, très proche de celui que réalise la maladie de Hurler. Les appositions périostées se confondent progressivement avec la corticale au cours de la première année. Un point doit pourtant attirer d'emblée l'attention : l'ostéoporose diffuse est marquée (17). Autres points particuliers : le crâne est brachycéphale et il n'y a pas ou peu, et inconstamment, une déformation en rostre d'une ou deux vertèbres lombaires (17).

Les autres anomalies sont indistinguables. Il y a un retard de maturation osseuse. Les os longs sont trapus. Les diaphyses sont larges et courtes, comme soufflées. Les métaphyses sont élargies et irrégulières. Les extrémités proximales des humérus, des radius, des cubitus, des fémurs et des tibias ainsi que l'extrémité distale des fémurs comportent un rétrécissement juxta métaphysaire; ceci donne au tibia un aspect de bec et allonge le col huméral qui forme une angulation avec la tête. Les surface de croissance du radius et du cubitus sont obliques, parfois cupuliformes, les épiphyses des os longs sont irréguliers.

Les mains sont très anormales : les phalanges P3 sont hypoplasiques; P1 et P2 sont élargies, côniques à leur extrémité distale. Les métacarpiens sont épaissis, incurvés, effilés à leur extrémité distale, sauf pour le pouce.

Le bassin comporte : des ailes iliaques évasées et hypoplasiques, étranglées à leurs bases, des ischions et pubis étroits, longs et irréguliers, des cavités cotyloïdes peu profondes. Les cols fémoraux sont en coxa valga. Les hanches sont luxées ou subluxées.

Les vertèbres sont globuleuses et hypoplasiques dans le sens antéro-postérieur. Il existe parfois une ébauche de rostre de L1 et L2, mais ce signe est inconstant ; il existe une cyphoscoliose dorso-lombaire. Les cotes sont très épaissies, en palettes, mais leurs extrémités proximales sont étroites.

Le crâne est brachycéphale.

La voute crânienne est parfois épaisse. Il n'y a, habituellement, rien de particulier, hormis les cas où existe une microcéphalie. La selle turcique est normale ou un peu élargie. Dans un cas (cas personnel) existe une densification de la base du crâne, du toit des orbites et un peu de la voûte, cet aspect va en s'accentuant et s'accompagne d'une craniosynostose de la suture longitudinale et de la coronale. Cette craniosynostose est responsable d'une hypertension intra-cranienne dont témoigne, au fond d'oeil,un léger oedème maculaire bilatéral.

III - ETUDE BIOLOGIQUE

1 - SANG

Les frottis de sang montrent des lymphocytes vacuolés. Ces vacuoles sont assez grandes et optiquement vides à la coloration de May-Grunwald-Giemsa. Leur nombre est variable selon les cellules, mais elles peuvent être nombreuses, alors disposées en deux à trois rangées. Il n'existe pas d'autres données cytochimiques sur ces vacuoles. On n'a jamais trouvé de cellules de Gasser ou de gra-granulations d'Alder.

2 - MOELLE OSSEUSE

Des lymphocytes à vacuoles vides sont généralement observés dans la moelle osseuse.

On ne trouve pas de cellules de Gasser II ni de cellules de Buhot.

3 - DOSAGES URINAIRES

Le taux des mucopolysaccharides acides urinaires n'est pas augmenté, sauf dans un cas (5, 37).

Dans un cas (27) la chromatographie en couche mince des glycolipides urinaires a révélé une élimination excessive de galactosyl galactosyl céramide.

4 - DOSAGE DES ENZYMES HEPATIQUES

Ils sont faits sur le tissu obtenu par biopsie à l'aiguille, ou prélèvement post mortem. Des homogénats sont réalisés par broyage avec de l'eau distillée. Les activités enzymatiques sont évaluées en fonction de la dégradation d'un substrat spécifique et par comparaison avec l'activité d'homogénats de tissus de sujets normaux sur les mêmes substrats (7, 14).

Les études portent sur les hydrolases acides d'origine lysosomiale.

Les résultats publiés sont encore fragmentaires. Plusieurs auteurs font état de résultats globaux sans détailler les observations (17, 20, 21, 28). D'autres ne donnent que des résultats partiels (19). Il est donc difficile de chiffrer avec précision le nombre de cas pathologiques. Les chiffres donnés ci-après sauf peut être pour la β D galactosidase ne traduisent en rien la fréquence des modifications.

La β galactosidase est diminuée en moyenne à 25 % de la normale dans neuf cas. Elle est normale dans trois cas (18, 20) et à la limite inférieure de la normale dans deux cas (20 - observation personnelle). Elle n'est pas dosée dans deux cas (5, 22). Dans un cas, la diminution est comparable à celle observée dans le syndrome de Hurler (17, 29).

L'α-D galactosidase est augmentée dans quatre cas, d'environ trois fois et demi par rapport à la valeur moyenne, la normale pouvant aller jusqu'à trois fois cette valeur (18,29- cas personnel). Elle est normale dans un cas (18).

La N acétyl β D glucosamidase est augmentée de quatre fois par rapport à la moyenne, la normale allant jusqu'à deux fois cette valeur dans un cas (observation personnelle) normale dans au moins quatre cas (18,29).

Le N acétyl β D galactosaminidase est augmentée de deux fois la moyenne, la normale allant jusqu'à une fois et demi cette valeur, dans un cas (18). Elle est normale dans au moins deux cas (29 - observation personnelle).

La β D xylosidase est augmentée de 4 fois par rapport à la moyenne dans un cas (18) et de trois fois et demi dans un autre cas (29) la normale pouvant aller jusqu'à deux fois cette valeur. Elle est normale dans au moins deux cas (18).

La phosphatase acide est augmentée de deux fois et demi par rapport à la moyenne, contre deux fois pour les valeurs normales extrêmes, dans un cas (29).

L'α L arabinosidase est très légèrement diminuée dans un cas (29), normale dans quatre cas (18 - observation personnelle).

L'α D mannosidase est un peu augmentée dans un cas (18), normale dans au moins trois cas (18,29).

L'α L fucosidase, l'α D glucosidase, la β D glucosidase, la β D glucuronidase, la cathepsine D sont normale dans au moins quatre cas (18, 29).

Les résultats publiés de façon détaillée (18,29) sont résumés dans le tableau III.

5 - DOSAGE DES ENZYMES DU TISSU CEREBRAL

Ils ont été faits sur des fragments prélevés post mortem dans deux cas (28).

Dans les deux cas, l'activité de la β galactosidase est diminuée à un quart de la normale, et la β glucosidase est augmentée de deux fois la normale.

IV - ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Les données de la littérature sont pauvres à ce sujet. Nous disposons de l'étude récente de TONDEUR et coll. (29) à laquelle nous faisons de larges emprunts, et de ce qui a pu être étudié chez notre malade.

LE FOIE

En microscopie ordinaire, les hépatocytes contiennent de larges inclusion s lipidiques. Les cellules de Kupffer sont le plus souvent normales, parfois vacuolées; quelques cellules situées dans les espaces portes ou autour des capillaires sinusoïdes, et quelques cellules endothéliales contiennent de nombreuses vacuoles. Ces inclusions ne répondent pas aux réactifs permettant la mise en évidence des mucopolysaccharides.

En microscopie électronique, les hépatocytes contiennent de grandes inclusions graisseuses non entourées d'une membrane. Dans quelques cellules, on trouve des inclusions oblongues de 0,5 à 0;7 μ limitées par une membrane unitaire. Elles contiennent une ou deux figures cristallines rectangulaires, claires,

TABLEAU III (*)

	Sujets norm.	SPRANGER (18) O.N.	S.S.	V.S.	TONDEUR (29)	Obs. person. (**)
α L ARABINOSIDASE	58-148	94	71	67	53	75 N^le 58-200
α L FUCOSIDASE	38-215	185	161	165	122	---
α D GALACTOSIDASE	35-258	367	242	278	320	333
β D GALACTOSIDASE	43-194	50	166	127	30	49
α D GLUCOSIDASE	35-270	209	80	74	134	
β D GLUCOSIDASE	34-181	144	111	134	104	
β D GLUCURONIDASE	34-211	124	101	97	96	
α D MANNOSIDASE	34-208	239	93	120	118	
N ACETYL β D GALACTOSAMINIDASE	44-148	222			79	216 N^le 50 à 211
N ACETYL β D GLUCOSAMINIDASE	48-221	125	109	101	77	413
β D XYLOSIDASE	36-210	418	155	158	346	
CATHEPSINE D	47-156	190	90	129	113	
PHOSPHATASE ACIDE	46-202				269	

(**)- Normes parfois différentes

(*) - les résultats sont exprimés en % de la valeur normale moyenne

dans une matrice filamenteuse peu importante on y trouve quelques granules osmiophiles constitués d'un centre clair et de limites denses, ou de lamelles régulièrement espacées. Un autre type d'inclusions, plus fréquemment rencontrées, contient surtout des substances osmiophiles d'aspect parfois lamellaires, souvent organisées en sphérules à centre clair. On trouve aussi parfois des constituants accessoires décrits dans les inclusions cristallines.

Les autres constituants cellulaires sont normaux, que ce soit le noyau les mitochondries, le réticulum endoplasmique ou l'appareil de Golgi. Le cytoplasme est riche en glycogène et en particules α de 0,03 μ à 0,15 μ de diamètre. Quelques inclusions à membrane unitaire ont l'aspect de corps denses typiques.

Les cellules de Kupffer et les cellules endothéliales des vaisseaux sont le plus souvent normales. Parfois les cellules endothéliales contiennent de petites inclusions à sphérules osmiophiles.

Les cellules vacuolées, dans les espaces portes, sont probablement histiocytaires. Elles sont distendues par de nobreuses inclusions claires limitées par une membrane unitaire et contenant une substance faiblement osmiophile uniformément répartie en un fin réticulum. On peut trouver dans ces inclusions de petits éléments membraneux sphériques ou lamellaires, de petites sphérules limitées par une membrane unitaire ou des particules de glycogène β. Entre les inclusions, le cytoplasme est disposé en un fin réticulum et contient du glycogène β en assez grande quantité. Les mitochondries et le reticulum endoplasmique sont normaux, l'appareil de Golgi est pauvre. Les noyaux sont quelquefois déformés par les inclusions.

LE REIN

En microscopie ordinaire les cellules de l'épithélium glomérulaire contiennent de nombreuses vacuoles. Dans les tubes contournés quelques cellules épithéliales contiennent des inclusions claires. Il n'y a pas de mucopolysaccharides détectables.

En microscopie électronique :

Dans les glomérules :

- les cellules épithéliales du floculus sont grandes et remplies jusque dans les pédicelles, d'inclusions claires très nombreuses semblables à celle

de cellules vacuolées du foie. Entre ces inclusions, le cytoplasme est le plus souvent tendu en un fin trabeculum. Les mitochondries, l'appareil de Golgi et le reticulum endoplasmique sont normaux. Le β glycogène est abondant, le noyau est normal. Les pédicelles sont parfois fusionnés.

- les cellules endothéliales et mésangiales montrent parfois quelques petites inclusions contenant des structures lamellaires faisant penser à des complexes lipidiques. La membrane basale est normale. Les cellules de la capsule épithéliale sont normale.

- Dans les tubules : des cellules du tube contourné proximal contiennent quelques inclusions contenant un fin réticulum apparemment protéique. Les autres segments tubulaires sont normaux.

- Dans le tissu interstitiel, la plupart des fibrocytes sont très ballonnés avec de nombreuses inclusions claires de taille très variable (0,2 à 2 µ) Leur contenu est semblable à ce qui est décrit dans le foie mais les sphérules membraneuses sont plus nombreuses. Le cytoplasme entourant les inclusions est peu abondant. Il a souvent un aspect fibrillaire à la périphérie de la cellule, tandis que la partie centrale comporte des zones hyalines.

D'autres cellules sont normales. Certains fibrocytes sont assez touchés; d'autres sont très altérés, les inclusions étant entourées d'un cytoplasme complètement hyalin.

LA PEAU

En microscopie ordinaire l'architecture générale en est normale. Dans le derme les mastocytes sont très nombreux et contiennent des granulations métachromatiques, prenant aussi le bleu alcian à pH : 2,5 et le "High Iron Diamine" et résistant à la hyaluronidase.

En microscopie électronique : les fibrocytes contiennent de nombreuses inclusions claires semblables à celles décrites dans le tissu interstitiel du rein.

LE CERVEAU

En microscopie ordinaire : les neurones et les cellules gliales sont normaux. Dans la substance blanche la myéline est abondante mais fine et faiblement colorée. On trouve des granules soudanophiles dans quelques cellules vacuolaires.

En microscopie électronique : les neurones contiennent des inclusions limitées par une membrane unitaire. Elles sont de trois types :

- les plus nombreuses sont des inclusions denses (0,3 à 0,8 µ) remplies d'une substance osmiophile finement granulaire, colorable au nitrate d'argent après oxydation par l'acide périodique;

- les inclusions claires (0,5 à 1,5 µ) très rares, contenant un reticulum lache prenant faiblement le colorant.

- les inclusions pléiomorphes (0,3 à 1,5 µ)contenant les deux types de structures et quelques paquets étroits de lamelles parallèles. Les autres organites cellulaires sont normaux.

- les astrocytes : on trouve quelques inclusions à contenu dense ou pléiomorphique dans le péricaryon ;des zones de type lipides neutres sont parfois associées aux structures granulaires denses; les autres organites cellulaires sont normaux. Des zones réfractant les électrons évoquant un phénomène de "spongiose", sont nombreuses dans les astrocytes et les espaces extracellulaires".

Les péricytes sont remplis d'inclusions claires (de 0,5 à 1 µ) semblables à celles décrites dans les neurones.

LA DIAPHYSE OSSEUSE

En microscopie ordinaire, semble normale, sans lésions de stockage.

LEROY et coll. reprenant récemment 8 cas (28) relèvent à l'examen post mortem, l'existence de cellules spumeuses dans l'endocarde, les poumons, la rate, les espaces portes du foie, les reins, les surrénales, l'aorte. Ces cellules sont colorées par le P.A.S. les glomérules des reins contiennent des cellules claires et gonflées, avec de petits granules de substance P.A.S. positive. L'analyse des lipides de ces tissus est normale, sauf dans le foie ou les lipides totaux sont augmentés.

V - ETUDE DES FIBROBLASTES EN CULTURE

Ces cellules sont obtenues à partir de fragments de peau prélevés par biopsie.

1 - MORPHOLOGIE DES FIBROBLASTES

- Aspect des cellules vivantes au microscope à contraste de phase :

La description initiale a été faite par LEROY et DE MARS (2,3,4) MATALON et coll. (5) ont trouvé un aspect identique, de même que TONDEUR et coll. (21,29). La description de MAROTEAUX (17) est à peine différente. LEROY et DE MARS ont observé de grandes cellules à inclusions réfringentes très sombres, très nombreuses, respectant le noyau ainsi qu'un croissant clair adjacent. Les cellules sont épaissies et entourées d'un halo brillant. Elles sont plus grandes que les cellules observées dans la maladie de HURLER. Leur croissance est plus lente que celle des cellules témoins normales. TONDEUR (29) signale que leur nombre et leur densité varient dans les cultures primaires, mais que l'aspect est uniforme et généralisé dans les cultures filles. Enfin, elles bloquent souvent leur mitose et les cellules binucléées ou géantes sont nombreuses. Les inclusions sont moins nombreuses dans les cellules géantes. Elles sont plus marquées dans la phase logarithmique que dans la phase stationnaire de la culture. MAROTEAUX (17) a observé une population cellulaire hétérogène; certaines cellules sont fusiformes et très allongées; d'autres sont plus arrondies, et cinq à six fois plus grandes. Les deux types contiennent des granulations réfringentes, biréfringentes en lumière polarisée. La répartition des granulations dans les cellules est très inégale.

De ces inclusions vient le nom de "I cell" donné à ces cellules.

- La coloration au bleu de Toluidine ne donne, pour LEROY et DE MARS (3,4) qu'une métachromasie estompée, beaucoup moins intense et moins granuleuse que dans les fibroblastes des mucopolysaccharidoses. De plus, l'intensité de la métachromasie est cyclique, maximale du 7e au 14e jour de la culture. MATALON et coll. (5) n'ont trouvé cette métachromasie qu'après traitement par le chroroforme-méthanol 2-1 V/V. MAROTEAUX (17) trouve une faible coloration métachromatique lors des premiers passages non modifiée par traitement préalable par le chloforme méthanol, mais vers le huitième passage, les cellules vieillies sont nettement métachromatiques.

TONDEUR (29) n'a trouvé de métachromasie ni dans les fibroblastes de son malade ni dans ceux du nôtre.

WIESMANN et coll. trouvent une métachromasie directe (22,23).

- Parmi les autres colorants, les granulations réagissent fortement avec le PAS, le Noir Soudan B et l'huile rouge. TONDEUR (29) note une positivité au bleu Alcian à pH : 3 et au rouge Soudan ayant la même répartition que les inclusions, respectant le noyau et une zone juxtanucléaire.

On peut donc conduire à l'accumulation d'un matériel glycolipidique.

2 - Extraction des mucopolisaccharides acides et des lipides (5)

LIPIDES

- Les lipides totaux sont augmentés, et l'acide sialique déterminé sur l'extrait lipidique l'est plus encore. La chromatographie en couche mince sur gel de silice montre huit pics tous augmentés par rapport aux témoins. Les études chromatographiques des gangliosides, utilisant comme solvant le n-propanol-H_2O (7-3 V/V) montrent un pic lent dans la région des fractions GM_1 et GD_1

Après hydrolyse de la fraction gangliosidique, on récolte en chromatographie sur papier de l'hexosamine, du glucose et du galactose.

MUCOPOLYSACCHARIDES

- L'électrophorèse des mucopolysaccharides montre deux pics majeurs ayant la mobilité de l'acide hyaluronique et du dermatane sulfate et un pic mineur ayant la mobilité du chondroïtine sulfate A/C. Les fractions acide hyaluronique et dermatane sulfate ont une composition, une rotation optique, un poids moléculaire semblables à ceux des mucopolysaccharides acides des fibroblastes de la maladie de Hurler homozygote typique.

3 - Activités enzymatiques (3, 4, 9, 10, 20, 22, 26, 28, 29, 30)

La phosphatase acide réagit très intensément avec le substrat naphtol ASMX phosphate. La topographie de la réaction est semblable à celle des granulations.

L'activité P-nitrophénol phosphatase est normale, de même que l'activité phosphatasique acide mesurée avec le β glycérophosphate.

Les activités de la β D glucuronidase de la N acétyl β D glucosaminidase, de la Nacétyl β D. galactosaminidase, de l'α D mannosidase, de la galactosaminidase et de l'arylsulfatase A sont réduites des 3/4.

La β D galactosidase et l'α L fucosidase sont presque totalement inactives.

La β D glucosidase, la β D xylosidase et la phosphatase acide sont légèrement augmentées.

Des enzymes non lyosomiaux tels la malicod shydrogénase et la lactico-d shydrogénase ont des activités normales.

4 - Ultrastructure des fibroblastes (3, 21, 25)

Les cellules sont élargies, remplies de granules de forme et de taille variés. Ces inclusions sont bordées d'une membrane et sont morphologiquement semblables à des lysosomes altérés. Leur nombre coïncide avec la densité des granulations vues en microscopie ordinaire. Elles renferment des images membraneuses multivésiculaires, des corps membraneux pléiomorphes, et des substances opaques ou transparentes aux électrons. Ces divers composants sont présents à des degrés variables dans la plupart des inclusions cytoplasmiques. On voit, en outre des mitochondries en voie de dégénérescence à l'intérieur ou à côté des inclusions.

IV - ETUDE GENETIQUE

Nous disposons de données cliniques et cytologiques.

1 - Données cliniques :

Les résultats de l'enquête familiale sont publiés au sujet de 10 observations (28, 29, observation personnelle). Ils sont résumés dans le tableau IV.

Dans plusieurs cas des frères et soeurs sont touchés par la maladie. Deux cas de LEROYet deux cas de SPRANGER sont familiaux (28). Notre malade a 3 frères et soeurs touchés. Les parents d'un malade de SPRANGER sont cousins germains. Le caractère familial semble donc indiscutable.

Les parents des malades sont cliniquement et radiologiquement indemnes. La proportion de malades dans les fratries est, en moyenne, de 1/3. La maladie serait donc cliniquement récessive. Une étude sur un plus grand nombre de cas devrait alors donner une proportion se rapprochant de 1/4.

La maladie touche 6 filles et 4 garçons parmi les propositi, 6 garçons et 7 filles si l'on tient compte des frères et soeurs. Il y a donc à peu près

TABLEAU IV

Propositi		SEXE	Taille des fratries	FRATRIE Sujets atteints Garçons	Filles	Sujets indemnes Garçons	Filles	Avortem. spontanés
LEROY	LG	F	3	0	1	1	1	0
	JG	G	2	1	0	1	0	0
	BP MP	F F	2	0	2	0	0	0
	SV	F	3	0	1	1	1	0
SPRANGER	Parents cousins germains OW	G	4	1	0	0	3	2
	SS US	F F	8	1	2	2	3	2
TONDEUR		G	7	1	0	6		?
OBS.PERS.		G	10	3	1	3	3	?
TOTAUX		6F 4G 10	39	6 7 13		11 11 +6 28		4

autant de garçons que de filles atteints. Ceci, avec le fait que les pères sont cliniquement indemnes, permettrait d'éliminer la transmission liée au sexe.

2 - Données cytologiques :

Elles viennent confirmer les données précédentes par la mise en évidence du caractère héréditaire de la maladie, et apporter des arguments supplémentaires sur le mode de transmission.

LEROY et DE MARS (2, 3, 4, 25) MATALON et coll. (5) et WIESMANN et coll. (22) ont étudié les fibroblastes en culture obtenus à partir des parents de leurs malades. Les premiers ont trouvé des "I cell" dans les cultures de fibroblastes des pères des malades et dans celles d'un oncle paternel de l'un d'eux (2,3). La fréquence des fibroblastes anormaux est de 1/1.500 pour le père d'un des malades, et de 1/1000 pour l'oncle paternel du même. Ces cellules à inclusions ont exactement les mêmes caractères morphologiques, cytochimiques et ultrastructuraux que les fibroblastes des malades eux mêmes. Toutefois les activités enzymatiques de la phosphatase acide et de la β glucuronidase est semblable à celle des cultures témoins, ce qui montre que la récessivité existe jusqu'au niveau cellulaire. Ces faits mettent en évidence la transmission du père au fils ou à la fille, prouvant à la fois, la nature héréditaire de la maladie et l'absence de liaison au sexe. L'existence du gène mutant est donc nette dans la branche paternelle.

Chez les mères, les auteurs n'ont pas trouvé de cellules à inclusions (2, 3, 25). La présence du gêne mutant peut cependant être soupçonnée chez la mère de la malade dont père et oncle paternel ont été étudiés. La fréquence des cellules métachromatiques dans les cultures de fibroblastes est un peu au dessus de la normale, et il y a quelques cellules à cytoplasme riche en inclusions; il ne s'agit pas d'I cells typiques, mais de cellules ressemblant plutôt aux cellules anormales observées dans les cultures de fibroblastes de sujets atteints de maladie de Hurler.

Les auteurs concluent que si leur malade est homozygote pour des gènes mutants, à un seul locus, les allèles diffèrent, au moins quantitativement dans leur expression phénotypique. Ils pensent toutefois concevable que cette malade soit double hétérozygote en trans pour des fonctions qui, ensemble, potentialisent l'apparition du phénotype I cell dans les fibroblastes en culture.

MATALON et coll. (5) font des constatations un peu différentes. Les fibroblastes de la mère de leur malade comptent des cellules ayant des granulations métachromatiques semblables à celles vues dans le Hurler hétérozygote. Les cultures provenant du père contiennent quelques cellules ressemblant à celles du maladè mais on y voyait aussi quelques granulations métachromatiques. Rappelons que la métachaomasie apparaissait dans les fibroblastes de ce malade seulement après extraction des lipides. Là encore le caractère héréditaire, la non liaison au sexe sont évidentes. Toutefois l'interprétation génétique des données cytologiques est difficile dans le cas particulier. Les auteurs suggérent une situation complexe où le père serait hétérozygote pour deux loci, l'un intéressant les métabolismes des mucopolysaccharides, l'autre celui des lipides et donnant le phénotype "Inclusions", le malade serait hétérozygote pour le dernier gêne et homozygote pour la maladie de Hurler.

WIESMANN et coll. (22) ont étudié l'activité des enzymes lysosomiaux des fibroblastes en culture de la mère de leur patient et ont trouvé des valeurs intermédiaires entre celles des sujets normaux et celles du malade. Ceci fait penpenser que la mère est hétérozygote pour un gène mutant récessif et que l'enfant est homozygote pour ce même gêne mutant.

Il apparaît clairement que ces données sont encore insuffisantes. On peut néanmoins conclure à une maladie héréditaire, récessive et autosomique. Mais la connaissance de la situation génétique intime paraît nécessiter de nouvelles investigations.

VII - PATHOGENIE

La pathogénie de la mucolipidose de type II n'est pas connue. Un certain nombre d'arguments permettent d'émettre quelques hypothèses.

1 - Il s'agit d'une thésaurismose :

La parenté clinique et radiologique avec les mucopolysaccharidoses et les autres mucolipidoses notamment la gangliosidose à GM1 permettent de le penser. Dans ces cas, en effet, les substances de surcharge ont été nettement identifiées. Pour la mucolipidose de type II, l'apport des études biologiques en ce sens est également appréciable; la vacuolisation de nombreux lymphocytes dans le sang et la moelle, les inclusions trouvées dans les hépatocytes, les cellules de Kupffer,

les amas de cellules histiocytaires anormales dans le foie, les inclusions des cellules glomérulaires rénales et des fibrocytes, celles trouvées dans la peau, dans les neurones, tout cela évoque une accumulation intracellulaire de substances anormales.

L'étude des fibroblastes en culture apporte un argument capital dans ce sens. De telles inclusions ne sont jamais retrouvées dans les fibroblastes de sujets normaux. Il est indiscutable qu'elles sont pathologiques. Il est indiscutable aussi qu'elles correspondent à une accumulation de substances anormales. Leur morphologie, leur disposition dans le cytoplasme, leurs caractères histochimiques et ultrastructuraux permettent de l'affirmer.

La nature des substances accumulées toutefois reste encore à préciser. Les travaux histochimiques permettent de penser qu'il s'agit de glycolipides et de mucopolysaccharides : en effet ces inclusions prennent fortement le PAS, le noir Soudan B, l'huile rouge; à l'étude ultrastructurale, certaines granulations sont osmiophiles et les figures myéliniques et lamellaires de lipides complexes sont nombreuses, d'autre part les inclusions fixent le bleu Alcian à pH : 3; le bleu de toluidine permet d'observer des granulations métachromatiques peu intenses dans un certain nombre de cas, parfois après extraction des lipides parfois lors du vieillissement des cultures, mais jamais avec autant d'intensité que la Mucopolysaccharidose de type I. De plus, pour LEROY (28) l'extraction des lipides montre une augmentation de leur quantité totale qui est triple de la normale, sans modification de leur composition. Pour MATALON et DORFMAN (5) il y a aussi une élévation des lipides totaux des fibroblastes avec quelques modifications dans les constituants de gangliosides. Pour les mêmes auteurs, l'extraction des mucopolysaccharides acides et leur électrophorèse a montré la présence d'acide hyaluronique et de dermatan sulfate, et un peu de chondroitine sulfate A/C. Si là encore, les colorants des graisses et le PAS permettent de suspecter une accumulation de glycolipides dans les viscères, les colorants spécifiques des mucopolysaccharides acides donnent des résultats négatifs. Toutefois dans la peau, qui est cliniquement le siège d'une infiltration évidente, on trouve, rappelons-le, plus de mastocytes que normalement. Quoiqu'il en soit de ces discordances apparantes entre les données in vivo et les constatations faites en culture de tissus, la relation entre ces dernières et la cause des faits pathologiques observés ne fait pas de doute. Enfin, à propos des données de l'histochimie, rappelons qu'elles n'éliminent pas une accumulation d'un matériel mucopolysaccharidique hydrosoluble qui pourrait être perdu après action de solvants aqueux.

La nature de la thésaurismose reste donc imprécise.

2 - La cause de la maladie est encore plus mystérieuse.

Les études actuelles permettent de suspecter une pathologie lysosomiale. Deux ordres de faits vont dans ce sens : tout d'abord les études ultrastructurales. L'aspect morphologique des inclusions des fibroblastes en culture, est celui de lysosomes altérés. Leur localisation également. Pour LEROY (3) la structure multilobulée des inclusions suggère l'enveloppement de parcelles cytoplasmiques et l'enveloppement secondaire de parcelles déjà enveloppées. Rappelons que les mucopolysaccharidoses, la maladie de FABRY, sont des maladies de stockage lysosomial ; nous avons vu la parenté évidente de la mucolipidose de type II avec ces maladies. Elle serait donc à ranger parmi les maladies de stockage lysosomial.

D'autre part, les études enzymatiques montrent des anomalies des enzymes lysosomiaux. Là encore, les résultats varient entre les études faites sur le foie et les organes, et celles faites sur les fibroblastes en culture. Dans le foie, la β galactosidase est aussi très abaissée, soit à la limite inférieure de la normale, soit normale. Douze autres enzymes lysosomiaux ont été étudiés. Tous sont normaux dans un bon nombre de cas. Dans un cas (29) l'α D galactosidase est un peu augmentée, de même que la β D xylosidase et la phosphatase acide. Dans un autre (cas personnel,) l'α D galactosidase et la N acétyl β D glucosiminidase sont augmentées.

Dans les fibroblastes, le trouble est plus complexe : là encore la β D galactosidase est inactive, mais aussi l'α L fucosidase, de plus la β D glucuronidase, la N acétyl β D glucosaminidase, l'α D mannosidase, la galactosaminidase, l'arylsulfatase A sont diminuées; au contraire, la β D glucosidase, la β D xylosidase, la phosphatase acide, sont un peu augmentées, l'activité P nitrophényl-phosphatase est normale.

Ces constatations autorisent plusieurs hypothèses. D'une part, si l'on rapproche la diminution à peu près isolée de la β D galactosidase dans les organes prélevés in vivo de l'excrétion augmentée de galactosyl-galactosyl céramide dans les urines trouvées par GOUTIERES et AICARDI (27) on peut penser à l'existence d'un blocage métabolique de la β galactosidase et à l'accumulation de lipides et de mucopolysaccharides dont la dégradation implique la mise en jeu de cet enzyme, mais cette constatation faite dans les urines est encore unique, et dans

le cas particulier les cellules à inclusions n'ont pas encore été observées, ce qui ne permet pas de retenir de façon formelle l'observation. De plus la β galactosidase peut être normale, ce qui implique une autre cause, peut être une dualité morbide. Il est donc permis d'envisager d'autres possibilités :

1 - La mutation pourrait concerner un gène de structure d'une sous unité enzymatique, s'intégrant à plusieurs enzymes, et cette modification, par exemple stérique, augmenterait l'activité de certains enzymes et diminurait l'activité des autres. Il est plus probable, en effet qu'un seul évènement rare tel qu'une mutation suffise à expliquer l'ensemble des faits observés, la probabilité de deux évènements rares simultanés étant infiniment petite.

2 - Les modifications enzymatiques différentes selon que l'étude est faite sur fibroblastes ou sur tissu prélevé par biopsie ou autopsie seraient en fait elles mêmes secondaires à un déficit primaire. L'activité de certains enzymes pourrait être augmentée dans le milieu de culture dans lequel les fibroblastes se développent du fait d'un phénomène de fuite enzymatique ou exocytose excessive.

Le fait primaire pourraît être une anomalie de structure des lysosomes susceptibles d'entraîner un défaut de fonctionnement des enzymes lysosomiaux. Cette hypothèse, présentée lors du récent Congrès International de Génétique Humaine (26) nous semble devoir être retenue.

Les résultats obtenus par WIESMANN et coll. (22) vont aussi dans le sens d'une libération excessive d'enzymes lysosomiaux dans le milieu par les fibroblastes du malade. Les auteurs évoquent la possibilité d'un défaut des membranes lysosomiales. Ils estiment possible que la baisse des activités enzymatiques des fibroblastes soit due à cette libération excessive dans le milieu.

3 - Enfin, on pourrait supposer qu'un déficit enzymatique primaire entraîne une surcharge lysosomiale, responsable d'une altération du fonctionnement des enzymes lysosomiaux.

oOo

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Au terme de cette étude, il paraît possible de montrer la place de la mucolipidose de type II parmi les maladies voisines. En 1970, SPRANGER et WIEDEMAN (18) en ont revu la classification, distinguant selon le type de thérausismose des mucopolysaccharidoses, les sphingolipidoses et les mucolipidoses. Cette classification a été reprise lors d'une table ronde sur les dysplasies osseuses, qui s'est tenue dans le cadre de la Société Européenne de Radiologie Pédiatrique (24). Précisons toutefois qu'une pareille classification ne peut être que provisoire, en fonction des progrès réalisés dans l'étude de ces maladies et de leurs moyens d'exploration. Ainsi les différences relevées entre les différentes observations de maladie avec cellules à inclusions pourraient-elle témoigner d'état morbides distincts.

Nous allons d'abord dresser un tableau d'ensemble de la classification puis reprendre point par point les éléments distinguant chaque maladie de la mucolipidose de type II.

1 - Les mucopolysaccharidoses correspondent à l'accumulation tissulaire de mucopolysaccharides. Elles comportent une dysmorphie à type de gargoylisme, une dysostose multiple et, biologiquement, une élimination anormale de mucopolysaccharides dans les urines.

On en distingue six : il en existe probablement d'autres, représentées par certaines observations isolées. Ce sont :

Type I - syndrome de Hurler
Type II - syndrome de Hunter
Type III - syndrome de Sanfilippo
Type IV - syndrome de Morquio
Type V - syndrome de Scheie
Type VI - syndrome de Maroteaux-Lamy

TABLEAU V PRINCIPAUX SIGNES ALADIES	DYSMORPHIE	DEGRADATION PSYCHO-MOTRICE	TROUBLES NEUROLOGIQUES	DYSPLASIE OSSEUSE	AGE DU DECES	GENETIQUE R=Récessif A=Autosomique S=liée au sexe
UCOPOYSACCHARIDOSES						
YPE I (HURLER)	++	++	-	++	10 ans	R A
YPE II (HUNTER)	+	+	-	+	>30 ans	R S
YPE III (SANFILIPPO)	±	+	-	±	⩾ publerté	R A
YPE IV (MORQUIO)	++	-	+	++	age adulte	R A
YPE V (SCHEIE)	±	±	-	±	age adulte	R A
YPE VI (MAROTEAUX LAMY)	+	-	-	++		R A
PHINGOLIPIDOSES						
ALADIE de AY-SACHS	±	++	++	-	1 à 3 ans	R A
ALADIE de IEMANN-PICK	±	+	++	-	1 à 3 ans	R A
EUCODYSTROPHIE ETACHROMATIQUE	-	±	++	-	1 à 3 ans (F Précoces)	R A
ALADIE de AUCHER	-	++/+	++	±	2a.(F.préc.) 18m-12a.(Tard	R A
ALADIE de ABRY	-	-	±	-	age adulte	R ± S
ALADIE de RABBE	±	++	++	-	6 à 12 mois	R A
COLIPIDOSES						
ANGLIOSIDOSE GM1 de TYPE I	++	+++	++	++	avant 2 ans	R A
NGLIOSIDOSE GM2 de TYPE II	-	++	++	+	3 à 10 ans	R A
COSIDOSE	±	++	++	+	avant 6 ans	R A
NNOSIDOSE	±	++	±	+	avant 5 ans	?
LFATIDOSE PE : AUSTIN THIEFFRY	++	++	+	+	avant la puberté	R A
COLIPIDOSE TYPE I	±	+	+	+	age adulte	R A
COLIPIDOSE TYPE II	++	+++	±	++	2 à 8 ans	R A
COLIPIDOSE TYPE III	+	±	-	+	age adulte	R A
LADIE de RBER	-	+++	±	-	avant 2 ans	?

2- Les sphingolipidoses sont caractérisées par l'accumulation des glycolipides. Il n'y a pas de gargoylisme ni de dysostose. L'excrétion urinaire de mucopolysaccharides est normale. Ces maladies se répartissent en six groupes selon le type de sphingolipide en cause :

- la maladie de TAY SACHS et les autres gangliosidoses à GM2,
- la maladie de NIEMANN PICK et les autres sphingomyélinoses,
- la leucodystrophie métachromatique et les autres sulfalidoses,
- la maladie de GAUCHER et les autres cérébrosidoses,
- la maladie de FABRY ou triglycosyl céramidose,
- la maladie de KRABBE ou leucodystrophie globoïde.

3 - Les mucolipidoses ont été regroupées par SPRANGER en 1969 et 1970 (13, 18). Elles comportent une dysmorphie proche du gargoylisme et une dysostose multiple, mais sans augmentation des mucopolysaccharides urinaires (sauf pour la maladie d'AUSTIN,) ce sont des thésaurismoses à la fois mucopolysaccharidiques et glycolipidiques. Ce sont :

- les gangliosidoses à GM1 de type I et II (cf. note p.3)
- la fucosidose
- la mannosidose
- la sulfatidose juvénile avec mucopolysaccharidurie de type Austin-Thieffry,
- la mucolipidose de type I ou lipomucopolysaccharidose,
- la mucolipidose de type II ou maladie des cellules à inclusions, ou I cell disease,
- la mucolipidose de type III ou pseudopolydystrophie,
- la maladie de Farber

Cette classification est résumée dans le tableau V, avec les principaux signes de chaque maladie.

I-LES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

1 - Le type I ou syndrome de HURLER

C'est la première maladie de ce groupe qui ait été décrite. Le faciès est beaucoup plus grossier que dans la mucolipidose de type II et a été à l'origine du terme de gargoylisme. La dysmorphie est un peu différente : il existe

un hirsutisme, une scaphocéphalie le plus souvent, la langue est volumineuse. Les gencives ne sont pas hypertrophiées. Mais on retrouve des points communs : brièveté du cou, cyphose dorso-lombaire, limitation du jeu des articulations, abdomen proéminent, hernies. L'hépatosplénomégalie est nette, constante, de même que les opacités cornéennes. Il existe souvent une accélération de la croissance pendant les premières années. Le retard statural n'apparaît qu'ensuite. La taille finale est d'environ 1 mètre. Le développement psychomoteur semble pendant un an, parfois deux, se faire normalement. Ensuite s'installe une dégradation mentale. La dysmorphie, le retard psychomoteur n'ont pas une intensité aussi grande à un stade précoce que dans la mucolipidose de type II, ou le développement statural et mental s'arrête, rappelons-le, vers deux ans, la taille ne dépassant pas 70 - 75 cm. Ce dernier point est un élément différentiel majeur.

L'aspect radiologique est très proche. Toutefois les altérations sont plus tardives que dans la mucolipidose II ou l'aspect Hurlérien confirmé peut être observé vers 2 ans et ou il est précédé d'une première phase de maladie. Le syndrome de Hurler peut se distinguer de la seconde phase sur quelques différences : le crâne est scaphocéphale plutôt que brachycéphale, la selle turcique est déformée en oméga par un récessus antérieur plus ou moins profond. La voûte crânienne est épaissie et les sinus sont pauvrement pneumatisés.

Une hydrocéphalie est fréquente avec disjonction des sutures. Les déformations des vertèbres sont constantes. elles sont biconvexes, et la dernière dorsale et les deux premières lombaires sont hypoplasiques, surtout à l'angle antéro-supérieur, ce qui leur donne une forme en éperon très caractéristique, cela s'accompagne souvent d'une luxation postérieure de ces vertèbres.

A l'inverse, les os longs, le bassin, les côtes, les os des mains ont un aspect pratiquement identique dans les deux maladies. La biologie apporte des éléments distinctifs de grande valeur. Dans la maladie de Hurler, le sang contient des lymphocytes à vacuoles centrées d'un point sombre (cellules de Gasser) parfois des lymphocytes à granulations azurophiles (anomalies de Aldor), la moelle des cellules plasmocytaires à inclusions également centrées d'un point sombre (cellules de Buhot) et des cellules réticulaires à nombreuses granulations azurophiles non métachromatiques (cellules de Gasser II). Dans les urines, on trouve une quantité anormalement élevée de mucopolysaccharides avec augmentation relative de l'héparane sulfate (héparitine sulfate) et du dermatane sulfate

(chondroïtine sulfate B) et diminution de chondroïtine sulfate 4-6 (chondroïtine sulfate A - C). La diminution de la β galactosidase hépatique n'est pas un critère distinctif, encore que sa diminution soit plus constante et plus marquée dans le Hurler. Dans cette maladie, les cellules des divers tissus contiennent des granulations métachromatiques. L'étude ultrastructurale des divers organes montre des inclusions à contenu floconneux de nature mucopolysaccharidique. Leur morphologie semble être celle des lysosomes. Dans les neurones, on peut observer des corps zébrés. Dans le rein, les deux types de formations existent dans l'épithélium capsulaire et les tubes contournés distaux.

Enfin l'étude des fibroblastes en culture ne montre jamais le phénotype "cellules à inclusions". Dans le Hurler le cytoplasme des fibroblastes contient des granulations métachromatiques. Environ 10 % des fibroblastes contiennent un grand nombre de vacuoles ou de granules réfringents en contraste de phase. Certaines cellules ont les deux caractères. Plus les granulations sont nombreuses et plus la métachromasie est intense.

La transmission génétique du syndrome de Hurler est autosomique et récessive, ce qui paraît aussi le cas de la "mucolipidose de type II".

Les deux maladies, malgré certains points communs, comportent, à la faveur des moyens d'investigation actuelles, des différences qui en permettent la distinction.

2 - Le type II ou syndrome de Hunter

C'est une maladie très proche de la précédente, mais génétiquement bien différente, car récessive et liée au sexe. Elle semble un peu moins sévère. La dysmorphie est identique, mais la cyphose lombaire est rare. Le plus souvent la détérioration mentale est plus lente. Les cornées sont claires chez l'enfant, quelques opacités peuvent se voir plus tard. La surdité est assez fréquente. La survie peut aller jusqu'à 30 ans.

La dysmorphie osseuse est plus discrète que dans le Hurler. Ainsi la selle turcique est moins déformée, les vertèbres de même, le bassin montre un acétabulum mieux formé.

Les données biologiques, anatomopathologiques et cytologiques en culture sont identiques à celles du type I.

3 - Le type III ou syndrome de SANFILIPPO ou oligophrénie polydystrophique

La dysmorphie cranio-faciale est plus discrète que dans la maladie de Hurler. Elle s'éloigne de la mucolipidose II. Le développement statural est satisfaisant pendant plusieurs années, parfois excessif, et se ralentit ensuite. Les limitations articulaires, les mains en griffes sont rares et les membres sont souvent harmonieux par rapport au reste du corps.

Au point de vue mental, après une phase de développement normal, les progrès s'arrêtent, une détérioration progressive s'installe plus ou moins précocement. Elle amène à consulter le plus souvent vers la deuxième ou troisième année. Elle devient très profondé, aboutit à une véritable démence infantile. L'évolution se prolonge jusqu'à la puberté.

D'autres éléments du syndrome ne sont pas spécifiques : le foie est généralement hypertrophié, la rate l'est moins souvent, l'abdomen n'est pas très proéminent, mais des hernies peuvent s'observer. Les cornées sont claires sauf exception, la surdité est fréquente.

Au point de vue radiologique, la dystrophie osseuse est beaucoup moins marquée q ue dans le Hurler et la mucolipidose II. Les signes distinctifs sont plus nombreux que pour le Hurler : la selle turcique est parfois un peu déformée, l'épaississement de la voute est fréquent. Les anomalies rachidiennes sont inconstantes, à type de vertèbres ovoïdes, avec ébauche de déformation en rostre de L1 et L2. Les ailes iliaques, de hauteur un peu réduite ont souvent un aspect carré, l'acétabulum est moins ouvert, les têtes fémorales bien qu'encore insuffisantes sont mieux développées; les coxa valga sont moins accentuées; les cols fémoraux sont de diamètre normal. Les diaphyses des os longs des membres supérieurs sont encore trapus, à corticales feuilletées, mais les métaphyses sont normales ou presque, les épiphyses sont un peu petites. Les mains montrent des anomalies variables, se rapprochant parfois beaucoup de la mucolipidose II parfois normales, mais les métacarpiens s'ils sont massifs, n'ont pas d'aspect en pain de sucre.

Les signes biologiques sont identiques à ceux observés dans le syndrome de Hurler. Mais les mucopolysaccharides urinaires, éliminés en grande quantité comportent une augmentation relative de l'héparane sulfate avec diminution du chondroïtine sulfate 4-6 et surtout du dermatane sulfate.

Il n'y a pratiquement pas de différences enzymatiques et anatomo-pathologiques entre les types I et III de mucopolysaccharidoses.

De même, les fibroblastes en culture sont identiques. La transmission de l'oligophrénie polydystrophique est récessive et autoromique.

4 - Le type IV ou syndrome de MORQUIO

Il est impossible de le confondre avec la mucolipidose de type II.

Les premiers signes de cette affection se voient dans la deuxième année de la vie. La déformation thoracique est très marquée, avec une importante protrusion antérieure du sternum et une cyphose dorso-lombaire. Un genu valgum accentué, avec saillie interne et antérieure des reliefs osseux, des pieds plats, entraînant des troubles de la marche. Il existe une déviation cubitale des mains. Les membres sont courts. Les extrémités sont le siège d'une hyperlaxité ligamentaire, à l'inverse des articulations proximales qui sont limitées. La dysmorphie faciale est faite d'une protrusion du massif facial inférieur anormalement développé. Le cou est court, et la tête rejetée en arrière à cause des malformations vertébrales, est comme posée sur les épaules. Les dents présentent des anomalies de calcification et une coloration grisâtre de l'émail. La croissance est lente et semble s'arrêter vers 10 ans aux alentours de 1 mètre. Hépatomégalie, hernies sont rarement notées.

Il n'y a pas, en règle, de retard ou de détérioration mentale. L'évolution est émaillée de troubles respiratoires, de troubles neurologiques par compression médullaire.

L'examen des cornées à la lampe à fente révèle presque toujours de fines opacités, surtout dans la couche sous épithéliale.

L'hypoacousie est très fréquente, variable, de transmission et de perception.

Radiologiquement, la maladie est très différente de la mucolipidose II: l'élément le plus marquant est une platyspondylie généralisée, avec saillie d'une languette antérieure très caractéristique, l'aplasie antérieure partielle d'une ou deux vertèbres luxées vers l'arrière de D12 à L2 est aussi très particulière, la cyphose dorso-lombaire est de ce fait très accentuée. L'hypoplasie de l'apophyse odontoïde, le développement excessif du corps de la deuxième cervicale,

l'impression basilaire, l'aplatissement des condyles occipitaux et l'ascension des pointes des rochers sont autant d'anomalies propres à la maladie de Morquio. Le bassin est rétréci à la partie médiane du détroit supérieur, les cotyles sont élargis et irrégulièrs, les cols fémoraux sont en valgus et les têtes fémorales sont déformées, hypoplasiques, très irrégulières au cours de l'évolution, la subluxation ou la luxation entraîne la formation d'une néoarticulation où la tête fémorale a presque disparu, sur un col raccourci et éversé. Les os longs sont grêles radius et cubitus sont courts ; au bout d'un temps les métaphyses sont évasées les épiphyses très déformées, on note une obliquité radiocubitale. Les extrémités proximales des métacarpiens sont rapprochées, effilées mais la trame est normale. Les genoux sont en valgus, les épiphyses des membres inférieurs sont très anormales, les métatarsiens sont comparables aux métacarpiens.

L'étude biologique ne montre qu'inconstamment des granulation de Alder et des lymphocytes vacuolés. La moelle osseuse est normale. Les mucopolysaccharides acides urinaires sont souvent anormalement élevés. Qualitativement on trouve une élévation du chondroïtine sulfate A ou C, et surtout une fraction kératosulfate caractéristique.

Les études enzymatiques sont jusqu'à présent restées négatives dans cette maladie.

Au point de vue anatomopathologie le foie montre une vacuolisation des cellules de Kupffer, une surcharge lipidique des hépatocytes. La microscopie électronique montre dans les cellules de Kupffer très dilatées, de nombreuses inclusions claires à membrane unitaire, contenant une substance osmiophile floconneuse, des nodules denses, des éléments membraneux; certaines cellules contiennent des lipides neutres. Les hépatocytes sont peu modifiés, on trouve dans le cytoplasme des corps multivésiculaires et surtout des lipides neutres, de nombreux corps denses formés de matériel osmiophile granulaire avec des amas de lamelles parallèles, occupent la zone péribiliaire. On trouve aussi des amas de cellules atypiques, à limites imprécises ballonnées. Enfin, l'espace de Disse est le siège d'une fibrose.

L'étude des fibroblastes en culture donne des résultats comparables à ce que l'on trouve dans le Hurler.

La transmission de la maladie de Morquio se fait sur le mode récessif autosomique.

5 - Type V ou Syndrome de SCHEIE, ou SPAT HURLER

Cette forme comporte des anomalies morphologiques discrètes, une réduction de taille modérée, des opacités cornéennes très importantes, un fond d'oeil normal, une déformation des mains en griffe et une raideur des articulations des membres. Le psychisme n'est atteint que tardivement. THIEFFRY et coll. ont décrit deux cas chez l'enfant, ayant commencé vers l'âge de trois ans, par l'enraidissement des doigts. Le diagnostic n'est souvent fait que bien plus tard, et c'est chez l'adulte que la maladie a d'abord été décrite. Il existe souvent une insuffisance aortique.

La dysplasie osseuse est discrète : angulation postérieure du col huméra, légère obliquité radio-cubitale inférieure, 2e et 3e phalanges des trois doigts intermédiaires un peu soufflées et ostéoporose des mains, coxa-valga bilatérale, genu valgum, ailes iliaques petites, étranglées à leur base, côtes un peu épaissies avec étranglement cervical; le crâne est peu modifié. On trouve dans le sang des cellules de Gasser, dans la moelle des cellules de Gasser I, II et des mononucléaires à vacuoles vides. Dans les urines, les mucopolysaccharides sont augmentés, mais les résultats varient selon les observations : Mc KUSICK trouve du chondroïtine sulfate B seulement, SCHEIE, MAROTEAUX et THIEFFRY de l'héparitine sulfate et du chondroïtine sulfate B.

Cette forme est probablement autosomique récessive, elle ne peut être confondue avec à mucolipidose II.

6 - Type VI ou syndrome de MAROTEAUX-LAMY ou nanisme polydystrophique

Le nanisme est en effet sévère, le retard statural se marque vers la 2e ou 3e année de la vie; il intéresse le tronc et les membres. On note une discrète protrusion sternale, une cyphose lombaire, un genu valgum. Des limitations articulaires relativement discrètes : quelques interphalangiennes sont atteintes mais les mains ne sont pas en griffe. Il existe une discrète dysmorphie craniofaciale. Le foie et la rate sont augmentés de volume. Opacités cornéennes et surdité sont présentes. Par contre le développement mental est peu touché.

Les modifications radiologiques du squelette sont importantes. Les vertèbres sont toutes aplaties, mais non déformées en languette; D 12, et L 1 sont hypoplasiques, luxées en arrière, les vertèbres sus et sous jacentes sont aussi déformées, le bord postérieur des corps vertébraux est concave, les arcs pos-

térieurs sont grêles. Les cotes sont en palette. Les os longs ne sont pas très massifs, mais métaphyses et épiphyses sont irrégulières; la déformation en hachettes de l'humérus rappelle celle de la mucolipidose II. Il y a une obliquité radiocubitale, une hypoplasie du carpe, les os de la main sont à peu près normaux et les métacarpiens ne sont pas en pain de sucre. Les métaphyses des pieds sont plus irrégulières. Le crâne montre une selle turcique en omega.

Dans le sang, Maroteaux a décrit des granulations de Alder, mais pas de cellules anormales dans la moelle.

Dans les urines, les mucopolysaccharides acides sont très élevés, le chondroïtine sulfate B seul est trouvé.

La transmission de la maladie est autosomique récessive.

Là encore les différences sont flagrantes avec la mucopolidose II.

7 - <u>D'autres observations de mucopolysaccharidoses ont été publiées, qui ne se rangent dans aucun de ces syndromes</u> :

Citons celles de CLAUSEN et coll. et celles de PENA et coll. qui apparaissent comme des syndromes de Hurler avec excrétion exclusive de dermatane sulfate (chondroïtine sulfate B). Elles se distinguent toutefois radiologiquement par une platyspondylie assez uniforme, différente de celle qu'on voit dans la maladie de Morquio par l'absence d'hypoplasie antérieure au niveau de la région dorso-lombaire et l'absence de languette antérieure des corps vertébraux. Les ailes iliaques sont petites et cerclées par un ruban de calcifications denses. Cet ensemble est parfois appelé mucopolysaccharidose de type VII ou maladie de DYGGVE-MERCHIOR-CLAUSEN.

Les observations de SARROUY et coll. et de RAMPINI et MAROTEAUX, où sont présents les signes cliniques et radiologiques de Hurler, mais où l'intelligence est normale et où là encore, on trouve une éliminatijon exclusive de dermatane sulfate. L'observation de SARROUY est encore particulière par l'absence de cellules de Gasser ou de Buhot, par l'existence d'anomalies au fond d'oeil et de kystes corono-dentaires.

PHILIPPART décrit chez une enfant de 12 ans, une mucopolysaccharidose avec élimination de chondroïtine sulfate 4 (chondroïtine sulfate A) et comportant un nanisme, une limitation articulaire et des mains en griffe, un épaississement

de la peau, mais pas de grossièreté des traits, une intelligence normale, une hépatosplénomégalie, des opacités cornéennes, radiologiquement une selle turcique en omega, des côtes en palette, un acetabulum peu profond et une déformation en éperon de L1 . Le sang ne montrait pas de cellules anormales.

THOMPSON et coll. décrivent aussi un cas de mucopolysaccharidose à chondroïtine sulfate A, chez une adulte ayant un retard mental, un nanisme, des opacités cornéennes, une hépatomégalie, une dysplasie osseuse avec protrusion sternale, brièveté du quatrième métacarpien, anomalies des vertèbres lombaires, luxation congénitale des hanches, une cardiopathie valvulaire et l'anomalie sanguine de Alder.

On voit donc que ce groupe de maladies n'est pas encore complètement connu. De nouveaux démembrements vont probablement s'ajouter à ceux qu'a subi la maladie de Hurler, et de nouvelles descriptions s'y ajouteront encore.

Quoiqu'il en soit, la mucolipidose du type II s'en distingue nettement, cliniquement, radiologiquement et biologiquement. Le principal diagnostic différentiel, dans ce groupe, reste à mucopolysaccharidose de type I.

II - LES SPHINGOLIPIDOSES

Bien différentes sont les sphingolipidoses. En effet ce groupe de maladies comporte des manifestations neurologiques qui dominent le tableau et il n'y a pas en règle, de dysmorphie ni de dystrophie osseuse. Le diagnostic différentiel est donc immédiat avec la mucolipidose de type II? le rapport existant entre les sphingolipidoses et les mucolipidoses est d'ordre physiopathologique, des sphingolipides se trouvant accumulés dans les deux.

1 - Les gangliosidoses à GM2

1°) - La maladie de TAY SACHS ou idiotie amaurotique infantile précoce :

Elle est caractérisée au début par une régression mentale vers le 6e - 10 e mois, parfois des manifestations épileptiques, une hypotonie généralisée, une amaurose, une réaction anormale au bruit, à laquelle s'ajoute une phase de régression s'aggravant progressivement, jusqu'à ce que s'installe une quadriplégie spasmodique, puis survient une phase de destruction complète du système nerveux avec rétractions tendineuses, crises d'épilepsie, signes dedécérébration en même temps, le périmètre cranien augmente, traduisant la mégalocéphalie. à la

phase terminale, apparaît la paralysie de la déglutition, l'abdiction des réflexes tendineux. Il n'y a jamais d'hépatosplénomégalie. Il n'y a pas de dystrophie osseuse.

L'examen oculaire montre d'abord au fond d'oeil une tache rouge cerise, puis une atrophie optique; l'électrorétinogramme est normal.

Dans le sang, on trouve parfois des lymphocytes vacuolés.

La chromatographie des gangliosides a montré une élévation des GM2 dans le sang et le LCR.

Les études enzymatiques montrent un déficit en fraction A de l'héxosaminidase (GM2 type I).

Les fibroblastes en culture sont métachromatiques.

Le diagnostic de certitude est fait par la biopsie cérébrale qui montre la surcharge lipidique neuronale en microscopie optique tant qu'électronique. L'analyse biochimique du tissu cérébral montre l'accumulation de ganglioside GM2.

2°) - Citons la forme, à début tardif, de gangliosidose à GM2, vers la 2e année. Le déficit en hexosaminidase A est partiel dans cette forme (GM2 type III).

3°) - Il existe une forme de gangliosidose à GM2 avec déficit complet en hexosaminidase A et B (GM2 type II).

La transmission de ces maladies est récessive autosomique.

2 - La maladie de NIEMANN-PICK ou sphingomyélinose :

Dans la forme précoce, les signes peuvent se manifester dans les 6 premiers mois. Après une période de latence de quelques mois, se précise une morphologie particulière aux traits grossiers, saillie des globes oculaires, pigmentation gris pale des téguments, une hépatosplénomégalie, avec parfois ictère, ascite, oedèmes des membres inférieurs, des signes pulmonaires, une détérioration psychomotrice progressive et une hypotonie à laquelle succède une hypertonie. Une tétraplégie spasmodique se constitue progressivement. Parfois une amaurose apparaît tardivement. La mort survient entre un et trois ans dans la cachexie ou par surinfection.

On distingue des formes plus tardives où se répartissent diversement dans le temps et l'intensité, l'hépatosplénomégalie, l'atteinte nerveuse et l'atteinte pulmonaire.

Le fond d'oeil montre l'existence d'une tache rouge cerise, parfois tardivement.

Dans le sang, on trouve des lymphocytes et des monocytes vacuolés. La NFS témoigne d'un hypersplénisme. La moelle contient des cellules spumeuses.

Les lipides totaux, le cholestérol, les phospholipides et la sphingomyéline sont augmentés dans le sang et le LCR.

Radiologiquement, on ne trouve que peu de choses : une ostéoporose, un amincissement de la corticale des os longs et un élargissement de la médullaire.

Les études enzymatiques montrent un déficit en une sphingomyélinase d'origine lysosomiale.

Les études histologiques et ultrastructurales montrent la surcharge lipidique du système réticulo-endothélial et du tissu nerveux.

Les fibroblastes en culture accumulent la sphingomyéline. Là encore, la transmission est récessive autosomique.

3 - La leucodystrophie métachromatique de l'enfant, ou sulfatidose :

Les manifestations neurologiques et psychiques dominent. Une phase de régression survient après une période initiale de troubles du comportement, de déficit moteur et cérébelleux et de troubles oculaires. Les atteintes s'aggravent progressivement, en même temps qu'apparaissent des crises convulsives, des mouvements anormaux, des douleurs radiculaires. La phase terminale est marquée d'une paralysie de la déglutition, d'une quadriplégie spastique entrecoupée d'accès toniques. La mort, plus ou moins précoce, est souvent hâtée par des infections intercurrentes.

Les lésions oculaires sont tardives, avec amaurose.

Les radiographies ne montrent pas de dysplasie osseuse.

Le LCR contient une quantité anormale de protéines et de lipides.

L'EEG montre une désorganisation du tracé.

La vitesse de conduction nerveuse est abaissée, mais l'EMG est peu perturbé.

Surtout, existent des corps métachromatiques dans les urines, en grande quantité. Il y a une sulfatidurie spécifique.

Au point de vue enzymatique, l'activité arylsulfatase A est très faible dans les urines et les leucocytes.

On trouve des quantités anormales de sulfatides dans de nombreux organes : cerveau, rein. L'origine lysosomiale des troubles est démontrée.

4 - La maladie de GAUCHER ou cérébrosidose :

Il s'agit d'un ensemble très polymorphe tant par l'âge de survenue que par les manifestations cliniques et anatomiques.

Certaines formes sont chroniques, sans atteinte cérébrale. Le début en est insidieux. La splénomégalie avec hypersplénisme est souvent le premier symptôme. L'hépatomégalie est plus modérée moins constante. La peau est le siège d'une pigmentation grisâtre. Une atteinte osseuse se manifeste par des douleurs des membres. Sont touchés : métatarse, métacarpe, phalanges, os longs, vertèbres, maxillaires, sternum, côtes et pelvis.

Radiologiquement, il faut retenir la déminéralisation avec parfois images kystiques avec corticales soufflées en regard de géodes superficielles, des tassements vertébraux, des stries dans les os longs. On note parfois un épaississement du périoste et une déformation de l'extrémité inférieure du fémur en flacon d'Erlenmeyer. Une infiltration pulmonaire est parfois visible radiologiquement, parfois responsable de troubles respiratoires. Il n'y a pas d'atteinte cérébrale ni oculaire.

D'autres formes sont émaillées d'atteintes nerveuses.

On distingue la forme aiguë du nourrisson, mortelle avant deux ans, et une forme plus tardive à évolution prolongée. La première comporte un syndrome des noyaux gris, une déchéance psychomotrice progressive, des troubles végétatifs et une atteinte pyramidale; le début est précoce vers le 5e mois, d'abord rejet de la tété en arrière, troubles du tonus, catatonie puis hypertonie, crises paroxystiques, enfin la surcharge viscérale complète rapidement le tableau, l'évolution est fatale avant l'âge de 2 ans.

La seconde débute entre 18 mois et 12 ans, avec une atteinte des noyaux gris, parfois un syndrome cérébelleux, une atteinte des paires craniennes, une atteinte pyramidale, une arriération mentale constante. L'atteinte viscérale est présente, surtout la sphénomégalie. Dans ces deux formes : fond d'oeil et LCR sont normaux.

Dans toutes ces formes, on trouve dans la rate, le foie, la moelle osseuse, les cellules de Gaucher, volumineux histiocytes au cytoplasme réticulé, avec un aspect fibrillaire en contraste de phase; au microscope électronique, elle apparaît dilatée par des inclusions lysosomiales contenant des structures tubulaires dans une matrice claire; elles forment des amas dans les organes hématopoïétiques ou le névraxe.

Les cérébrosides du sérum sont augmentés.

Le taux des phosphatases acides du sérum est précocement augmenté.

Il existe une déficience en glucocérébrosidase acide dans la rate et les leucocytes.

Dans le tissu splénique, l'accumulation de cérébrosides est majeure; les tubules vus au microscope électronique dans les cellules de Gaucher sont des cérébrosides associés à des mucopolysaccharides.

La transmission semble être, dans les diverses formes, récessive autosomique.

5 - La maladie de FABRY ou angiokératose diffuse :

Elle débute entre 7 et 10 ans mais n'atteint son plein développement qu'à l'âge adulte. L'évolution se fait en trois phases :

D'abord la période des crises, avec des troubles acroparesthésiques paroxystiques, de grandes poussées thermiques, algiques et l'apparition du syndrome cutanéo-muqueux, ou angiokératose. Ces signes s'accompagnent d'oedèmes et de troubles vasomoteurs. Suit une période de quiescence pendant laquelle persistent oedèmes et intolérance aux changements de température; l'atteinte rénale apparaît insidieusement, se manifestant par une faible protéinurie. Enfin, l'évolution se précipite et des complications mortelles apparaissent : insuffisance rénale, insuffisance ventriculaire gauche, hypertension artérielle avec complications neurologiques, accès de dyspnée et insuffisance respiratoire chronique.

L'examen oculaire montre l'aspect de cornea verticillata.

Les études biopsiques et anatomopathologiques montrent l'infiltration des parois des vaisseaux des divers organes par des corps biréfringents en lumière polarisée, de nature glycolipidique à l'histochimie. L'infiltration atteint aussi les cornées, la capsule de Bowmann, les neurones sensitifs et végétatifs, les organes hématopoïétiq ues. La substance de surcharge est le céramide-trihé-

xoside et le déficit enzymatique est une absence de céramide trihexosidase, probablement lysosomiale. L'ultrastructure des inclusions anormales est faite de lipides lamellaires complexes baignant dans une matrice mucopolysaccharidique.

Les fibroblastes en culture sont métachromatiques et contiennent des quantités anormales de céramide trihexoside et de mucopolysaccharides acides.

La transmission est liée au sexe. La maladie ne s'observe dans son ensemble que chez le garçon, mais la récessivité n'est qu'incomplète, une atteinte mineure pouvant se voir chez les femmes conductrices.

6 - La maladie de KRABBE, ou leucodystrophie globoïde, ou galactosylcéramidose :

Le début est précoce, vers le 5e mois, par des troubles du comportement, une régression psychomotrice, une altération de l'état général. Très vite, l'atrophie cérébrale entraîne une certaine microcéphalie; des troubles oculaires apparaissent, dont l'amaurose. Une hypertonie permanente s'installe avec des paroxysmes tétaniformes. L'évolution se fait vers la décérébration, la cachexie, avec paralysie de la déglutition et des surinfections. La mort survient 6 à 12 mois après le début. Les radiographies du squelette sont normales.

Le LCR contient 1 à 4 g de protéines par litre sans réaction cellulaire. Le profil électrophorétique n'en est pas spécifique. Les glycolipides sanguins sont abaissés de même que la sulfatidurie.

Le fond d'oeil montre parfois une atrophie optique.

L'EEG ne montre rien de spécifique.

L'encéphalographie gazeuse montre l'atrophie cérébrale.

L'anatomopathologie montre la dysmyélinisation du tissu cérébral et des amas de cellules globoïdes, d'origine probablement histiocytaire.

Les viscères sont respectés.

Les études enzymatiques montrent un déficit en cérébroside sulfotransférase dans le cerveau et le rein.

La transmission est probablement autosomique récessive.

III - LES MUCOLIPIDOSES

Ce groupe de maladies est à la frontière des deux autres. SPRANGER les a réunies en 1970. Elles étaient auparavant classées tantôt parmi les mucopolysaccharidoses, tantôt psrmi les lipidoses. Elles sont caractérisées, en effet par une surcharge mixte à lipides complexes et à mucopolysaccharides. C'est parmi elles que se range la mucolipidose de type II.

1 - La gangliosidose à GM1 de types I et II :

1°) - Type I ou Idiotie amaurotique infantile précoce avec gangliosidose généralisée, ou maladie de Landing, ressemble de près à la mucolipidose de type II. Le début est précoce, souvent dès la naissance. La dysmorphie est parfois très proche, les traits sont épais, rappelant le gargoylisme,avec hypertélorisme, bosses frontales, aplatissement de la base du nez, hypertrophie des gencives, macroglossie. Il existe un oedème de la face et des extrémités. Les mains sont courtes et trapues, les mobilités articulaires sont limitées. Le foie et la rate sont hypertrophiés surtout après l'âge de 6 mois. L'atteinte pulmonaire est constante au cours de l'évolution. Il existe une cyphoscoliose dorso lombaire, souvent une luxation des hanches. Les enfants sont hypotrophiques, hypotoniques, apathiques. Un retard psychomoteur apparaît précocement, dès les premières semaines. Il est profond; les enfants ne s'assoient pas. Les mouvements sont incoordonnés. Mais l'atteinte neurologique diffère de la Mucolipidose de type II. Vers 6-8 mois s'installe une quadriplégie spasmodique. Il existe parfois une hyperréactivité au bruit. La détérioration neurologique va s'aggravant; des crises convulsives surviennent ; une paralysie de la déglutition annonce la phase terminale. Parallèlement existent des signes oculaires : amaurose, strabisme, nystagmus. Le fond d'oeil montre une tache rouge cerise dans la moitié des cas, mais les cornées sont généralement claires. L'évolution est encore plus rapide que dans la mucolipidose de type II, et la mort survient souvent avant l'âge de 2 ans. Le diagnostic peut donc être éliminé au delà.

Il existe une dysplasie osseuse très proche de celle de la mucolipidose de type II, mais un peu moins accentuée. L'évolution des aspects radiologiques est identique dans les 2 maladies.Le squelette est peu minéralisé, dans son ensemble. Le diamètre antéropostérieur des corps vertébraux est étroit et l'angle antérosupérieur de L1 et L2 est hypoplasique, avec l'ébauche d'un aspect

en éperon de ces vertèbres, et cyphose dorso lombaires. Les cotes sont épaissies, en palettes. Les os longs sont trapus, aux diaphyses épaissies et aux extrémités effilées, ce qui diffère de la mucolipidose II. Il y a des appositions périostées, des corticales épaissies qui s'amincissent en cours d'évolution.

Les quatre derniers métacarpiens ont des extrémités proximales effilées. Les lignes épiphysaires distales du radius et du cubitus sont obliques. Le bassin comporte des ailes iliaques évasées et élargies, ce qui diffère de la mucolipidose II. Il existe une dysplasie acétabulaire modérée, une coxa-valga bilatérale accentuée. Ces altérations osseuses sont rarement toutes présentes. Elles peuvent diminuer avec le temps.

Dans le sang, on trouve des lymphocytes à vacuoles vides, des granulations d'Alder parfois. Dans la moëlle osseuse existent des lymphocytes vacuolés et des cellules spumeuses. Les mucopolysaccharides acides urinaires sont normaux. Il n'y a pas de gangliosides dans les urines. Les études enzymatiques montrent une déficience complète en β galactosidase A, B et C dans tous les tissus.

Les études anatomopathologiques montrent la surcharge neuronale en lipides, les inclusions sont en microscopie électronique, comme dans la maladie de TAY SACHS, des corps membraneux formés de lamelles concentriques. Les viscères contiennent des histiocytes à vacuoles chargées de lipides; les cellules des différents parenchymes sont vacuolisées; les cellules épithéliales de la capsule glomérulaire du rein sont ballonisées et contiennent un matériel cytoplasmique hydrosoluble et quelques inclusions lamellaires osmiophiles. Les études biochimiques montrent l'accumulation de ganglioside à GM1 dans le cerveau et les viscères. Ceux-ci contiennent surtout du kératan-sulfate. La thésaurismose est donc mixte.

Les fibroblastes en culture ont une activité en β galactosidase à peu près nulle. Ils n'ont pas le phénotype "cellules à inclusions".

La transmission de la maladie est autosomique récessive.

La gangliosidose à GM1 de type I est donc d'un diagnostic différentiel parfois difficile avec la mucolipidose de type II. Il faut retenir l'atteinte neurologique, les signes oculaires, la sévérité et la précocité plus grande, les signes radiologiques moins marqués; surtout les études anatomopathologiques, histo-

chimiques, enzymatiques et les cultures de fibroblastes permettent la distinction définitive.

2 - Type II (Suzuki)

Le type II se distingue beaucoup plus nettement de la mucolipidose de type II. La maladie commence dans la deuxième année de la vie par des troubles de la démarche, ataxie locomotrice, avec hypotonie musculaire et hyperréflectivité ostéo tendineuse. Il y a aussi un trouble du langage. La détérioration psychomotrice, progresse rapidement, en même temps que s'accentue l'ataxie, la tétraplégie, spasmodique, des crises tonico-cloniques ; parfois apparaît une cécité. La mort survient dans un tableau de décérébration avec paralysie de la déglutition, atteinte bulbaire, cachexie, entre 3 et 10 ans. Il n'y a pas de dysmorphie, pas d'hépatosplénomégalie, pas d'opacités cornéennes. Il y a parfois une dysplasie osseuse modérée. Il n'y a pas d'augmentation des mucopolysaccharides acides dans les urines. On trouve des cellules spumeuses dans la moelle osseuse, les viscères et les tissus mésenchymateux. Les cellules glomérulaires du rein sont ballonisées. Les cellules neuronales sont chargées de lipides. La substance blanche du cerveau est démyélinisée. L'ultrastructure est semblable à celle de la gangliosidose à GM1 de type I. Des quantités anormales de ganglioside GM1 sont accumulées dans le cerveau mais pas dans les viscères, de kératan sulfate dans le foie et la rate. L'activité de la β galactosidase hépatique B et C est diminuée. Les cultures de fibroblastes montrent un déficit partiel en β galactosidase et l'absence du phénotype "cellules à inclusions".

La transmission semble être autosomique récessive.

2 - La fucosidose (Durand)

Quatre observations en sont actuellement connues. Le tableau est nettement différent de la mucolipidose de type II. La maladie se manifeste d'abord par un arrêt du développement psychomoteur, normal jusqu'alors, vers la fin de la première année de la vie, puis par une décérébration. Les crises toniques et convulsives surviennent sur un fond de spasticité croissante. La mort survient dans un tableau de rigidité de décérébration avec cachexie avant la 6e année semble-t-il.

Une dysmorphie faciale modérée est inconstante. Le foie et la rate sont un peu augmentés de volume. Les mobilités articulaires sont respectées. Les cornées sont claires.

Radiologiquement, existe une dysplasie osseuse modérée, avec surtout des corps vertébraux qui sont biconvexes avec hypoplasie de leur angle antéro-supérieur, ébauche de déformation en éperon, il existe une légère cyphose dorso-lombaire. Le crane est macrocéphale et les sinus sont peu pneumatisés. Le sang contient des lymphocytes vacuolés. La moelle osseuse est normale. Les mucopolysaccharides acides urinaires sont normaux. Les hépatocytes des cellules de Kupffer contiennent des inclusions lipidiques à contenu granuloréticulaire, lamellaire et annulaire en microscopie électronique. Le tissu nerveux contient aussi des inclusions de ce type. Les études biochimiques montrent l'accumulation de glycolipides riches en fucose dans le foie, et de mucopolysaccharides acides également riches en fucose, dans le foie et le cerveau. Le foie contient de grandes quantités de fucose. L'absence d'α fucosidase, enzyme lysosomial, est responsable du blocage métabolique. D'autres enzymes lysosomiaux sont très augmentés.

Les fibroblastes en culture sont normaux.

La transmission semble être récessive autosomique.

3 - La mannosidose (Ockerman)

Un seul cas de ce type est actuellement connu. Les premiers symptômes en date sont une hépatosplénomégalie, un développement psychomoteur très lent puis une régression, une grande sensibilité aux infections. La stature est normale, mais la croissance se ralentit ultérieurement. Dans la 2e année apparaît une dysmorphie peu marquée avec front bombant, grosse langue, cyphose lombaire en même temps qu'un syndrome pyramidal. On a noté des opacités des cristallins, alors que les cornées sont claires. L'enfant est mort à 4 ans 1/2 dans un tableau évoquant une hypertension intracranienne.

Radiologiquement, au début les cotes et les fémurs étaient épais, à trame grossière. Aux poignets et aux chevilles, on notait des anomalies de type rachitique. Le crâne était normal. Les corps vertébraux étaient un peu ovoïdes et angulés à la jonction dorso-lombaire à partir de l'âge de 1 an.

Le sang et la moelle osseuse contiennent des lymphocytes vacuolés contenant une substance PAS positive. La moelle contient aussi des cellules de stockage. Il existe une hypogammaglobulinémie. Les mucopolysaccharides acides urinaires sont normaux ou transitoirement peu élevés.

Anatomiquement on note une ballonisation de toutes les cellules nerveuses sauf des noyaux de la base. La substance accumulée est PAS positive. De plus, la substance blanche est démyélinisée. Le cortex est le siège d'une dégénérescence cellulaire et d'une gliose. Le cervelet est atrophié. Il n'est pas sûr que le foie et la rate soient siège de stockage.

L'étude biochimique montre une accumulation de mucopolysaccharides riches en mannose dans le cerveau, le foie, la rate. L'α mannosidase est très abaissée dans les mêmes organes.

Là encore, le tableau est donc franchement différent de la mucolipidose de type II.

4 - La sulfatidose juvénile avec mucopolysaccharidurie de type AUSTIN-THIEFFRY

Le développement psychomoteur peut être normal ou lent dans la première année. Dans la deuxième année, apparaît une détérioration mentale et neurologique, avec spasticité, mouvements cloniques des membres et des paupières. Il existe une dysmorphie faciale, avec bosses frontales saillantes, racine du nez aplatie, sourcis épais. Les extrémités sont trapues, le thorax est déformé, il existe un nanisme. Foie et rate sont de volume normal. Il n'y a pas d'opacités cornéennes. La mort survient avant la puberté dans un tableau de déchéance avec contractures en flexion et surinfections.

Radiologiquement le crâne est macrocéphale, la selle turcique est agrandie, les corps vertébraux sont hypoplasiques, surtout les dernières vertèbres dorsales et les premières lombaires qui sont ovoïdes. Le bassin montre une coxa-coxa-valga bilatérale. Les métacarpiens sont épaissis et leur extrémité proximale est légèrement effilée. Les diaphyses des os longs sont un peu élargies.

Dans le sang, on trouve des cellules de Gasser, dans la moelle des granulations de Alder dans les cellules de la série myéloïde et des cellules de Buhot.

Dans les urines, le dermatane-sulfate, l'héparane sulfate et les sulfatides sont en quantités anormales.

La protéinorachie est élevée. l'EEG et l'EMG sont anormaux. La vitesse de conduction nerveuse est diminuée.

La biopsie nerveuse montre une démyélinisation et une fibrose et de nombreux amas métachromatiques dans les cellules de SCHWANN et dans les macrophages. Les études enzymatiques montrent l'absence d'arylsulfatase A, B et C.

La transmission semble être autosomique récessive.

Cette maladie se distingue donc nettement de la mucolipidose de type II tant par la clinique, ou dominent les troubles neurologiques que par la biologie.

5 - La mucolipidose de type I ou lipomucopolysaccharidose, ou encore mucopolysaccharidose gal + (SPRANGER)

Après une phase de développement psychomoteur normal, un ralentissement des acquisitions se produit vers la fin de la première année, puis une régression. Il existe souvent une surdi-mutité. Pendant la deuxième année, apparaît une dysmorphie faciale modérée, avec grossiéreté des traits, macrocéphalie parfois, lèvres et langue épaisses, racine du nez aplatie, hypertélorisme, prognatisme, palais ogival; défaut d'implantation des dents, mais sans hypertrophie gingivale, ni implantation basse des oreilles. Le thorax est en carène. Il existe une cyphose dorso-lombaire modérée, l'abdomen est bombant, mais l'hépatosplénomégalie et hernies ne sont qu'inconstantes. Les articulations sont un peu enraidies. Le retard psychomoteur devienttimportant, mais n'est jamais aussi intense que dans la mucolipidose de type II. Le développement statural normal, jusqu'à l'âge de 10 ans, se ralentit ensuite. Après 4 ans un syndrome neurologique, peut apparaître, fait d'hypotrophie musculaire avec hypotonie, d'ataxie locomotrice.

En règle, l'examen oculaire est normal. Dans deux cas, existe une tache rouge cerise, dans un cas des opacités cornéennes. L'évolution est beaucoup plus lente et plus prolongée que dans la mucolipidose de type II et est beaucoup moins sévère.

La dysplasie osseuse est moins intense, proche de celle de la maladie de Sanfilippo. Il existe parfois un retard de maturation osseuse. La trame osseuse est grossière, les corticales des os longs sont minces. Le crane est brachycéphale avec une densification de la base une fermeture de l'angle basal, un épaississement de la voute au bout d'un temps; la selle turcique est normale ; les maxillaires supérieurs et inférieurs sont anormalement développés. Les vertèbres dorsales basses et lombaires hautes sont ovoïdes, avec aplatissement postérieur des vertèbres dorsales, ébauche de bec antérieur de L2. Le bassin montre une hypoplasie

acétébulaire, une coxa valga bilatérale avec des épiphyses fémorales proximales hypoplasiques, l'angle sacro-sciatique est fermé. Les cotes sont en palette. Les diaphyses et épiphyses des os longs sont normales. Les métacarpiens sont effilés à leur extrémité proximale, en massue à leur extrémité distale, mais ces déformations ne sont pas si intenses que dans le Hurler et la mucolipidose II.

Dans le sang, on trouve des lymphocytes à vacuoles vides, en grand nombre. La moelle contient des cellules vacuolées et inclusions granulaires.

Les urines contiennent le plus souvent un taux normal de mucopolysaccharides acides, de même que de sulfatides et de gangliosides.

Au point de vue anatomo pathologique, les hépatocytes sont chargés d'inclusions cytoplasmiques à contenu pléiomorphe, d'éléments ayant une allure myélinique, d'autres de lipides neutres, dans une matrice protéinique, les cellules de Kupffer sont gonflées avec de nombreuses inclusions de même type. Enfin des groupes de cellules ballonisées, atypiques, mal limitées, contenant des inclusions pléiomorphes sont visibles en certains endroits.

Les données et celles de l'histochimie indiquent une surcharge en mucopolysaccharides et en glycolipides, mais ils ne sont pas encore identifiés.

L'étude des enzymes hépatiques permet de distinguer cette maladie : la β galactosidase est élevée, de même que beaucoup d'autres enzymes lysosomiaux du tissu hépatique.

Enfin SPRANGER, à la différence de LOEB, a trouvé le phénotype "cellules à inclusions" en étudiant les fibroblastes en contraste de phase; ils ne sont pas métachromatiques au bleu de toluidine.

La transmission semble récessive autosomique.

Cette maladie mériterait donc d'être nettement distinguée de la mucolipidose de type II.

6 - <u>La mucolipidose de type III ou pseudopolydystrophie de Hurler (Maroteaux et Lamy)</u>

La découverte est tardive, entre 2 et 5 ans, sur des anomalies squelettiques. Il existe un nanisme dysharmonieux, prédominant sur le tronc. Le cou est court. Le thorax est déformé avec protrusion sternale et cyphoscoliose. Les grandes articulations des membres sont modérément limitées. Les doigts sont en

flexion irréductible, mais sont longs et effilés. Une dysmorphie faciale existe avec traits épais, saillie du massif facial inférieur, crâne volumineux avec bosses frontales et saillie de la suture métopique, lèvres épaisses, hypertrophie gingivale parfois, oreilles implantées bas, hypertélorisme. L'abdomen est proéminent, avec souvent des hernies inguinales ou ombilicales, parfois hépato-splénomégalie. Il existe parfois une cardiopathie. Le développement psychomoteur est lent, parfois normal au début, la régression est tardive et peu marquée. On note souvent une discrète surdité. De fines opacités cornéennes sont constantes. L'évolution est très lente.

Radiologiquement, le crâne est presque normal avec une voûte un peu épaisse. Les vertèbres sont anormales. Hypoplasie de l'apophyse odontoïde, corps vertébraux ovoïdes et hypoplasiques avec parfois ébauche d'éperon antérieur, irrégularité des plateaux, cyphoscoliose ; l'ensemble du rachis est touché. Les cotes sont en palettes. Les os long sont parfois trapus mais les diaphyses ne sont pas massives. Les épiphyses apparaissent tard et sont hypoplasiques. Les hanches sont très anormales : têtes fémorales petites, irrégulières, coxa valga, acétabulum élargi, parfois subluxation des têtes fémorales. Les extrémités montrent des métas à extrémité proximale crénelée; les métacarpiens ne sont pas en pain de sucre.

Le sang ne contient pas de cellules à inclusions. La moelle contient des cellules à grosses vacuoles vides.

Les mucopolysaccharides acides des urines sont normaux.

Le foie ne montre pas d'aspect de surcharge en microscopie optique.

Les études biochimiques, enzymatiques et ultrastructurales n'ont pas encore été faites à notre connaissance.

La transmission semble être récessive autosomique.

Le tableau d'ensemble est donc bien différent de la mucolipidose de type II.

7 - <u>La maladie de FARBER</u> :

Depuis peu de temps, cette maladie mérite d'être classée parmi les mucolipidoses, une accumulation de céramide libre et de ganglioside dans les divers organes et les nodules sous cutanés, s'ajoutant à l'accumulation constatée de mucopolysaccharides chondroïtine sulfate B dans le cerveau, le foie et les reins.

Cette maladie est très différente de la "mucolipidose de type II". Elle se manifeste par une hypotrophie précoce souvent liée à des vomissements et à une anorexie.

Quelques semaines après la naissance apparaît un oedème des extrémités puis des tuméfactions fermes, sensibles des articulations. Une limitation articulaire apparaît. En même temps la voix se modifie. Une insuffisance respiratoire avec infiltrats pulmonaires se développe. Le foie et la rate augmentent de volume. On note des adénopathies. Une cardiopathie et des troubles neurologiques existent inconstamment. Une régression psychomotrice apparaît très vite. L'état général s'altère. La mort survient avant l'âge de 2 ans dans un état de cachexie, le malade devenu grabataire.

Il n'y a pas de dysplasie osseuse.

Le sang ne contient pas de cellules anormales, mais la moelle osseuse contient des cellules vacuolées.

Le surcharge apparaîtrait histologiquement sous forme de granulomes dans les articulations et les viscères, et de cellules spumeuses PAS +.

Le tissu nerveux est le siège d'une surcharge neuronale PAS + de dégénérescence myélinique et de gliose.

Les études enzymatiques n'ont pas encore permis de trouver le déficit responsable.

On rappellera que cette classification actuellement admise est susceptible de modifications et de développement.

oOo

CONCLUSIONS

La maladie des cellules à inclusions ou "I cell disease" est une mucolipidose. Elle a été distinguée du syndrome de Hurler par l'étude des fibroblastes en culture, morphologiquement et enzymatiquement différents.

En fait l'étude des observations de la littérature et d'un cas personnel montrent que la maladie s'individualise cliniquement, radiologiquement, biologiquement et anatomiquement.

La clinique frappe :

- par la précocité d'un tableau de Hurler, avancé,
- par la gravité du retard psychomoteur,
- par le nanisme avec arrêt de la croissance vers un à deux ans, la taille ne dépassant guère 70 cms,
- par une dysmorphie un peut différente de celle du syndrome de Hurler avec une hypertrophie gingivale très particulière, une brachycéphalie, des cheveux clairsemés sans hirsutisme,
- par un épaississement de la peau,
- par une hépatomégalie modérée, inconstante,
- par l'absence d'opacités cornéennes le plus souvent.

Les signes radiologiques évoluent en deux phases :

- d'abord un stade évoquant une malacie avec des appositions périostées,
- puis un stade réalisant une dysplasie osseuse tout à fait identique à celle de la maladie de Hurler, sauf pour le crâne et les lésions vertébrales. Ce tableau hurlérien est étonnamment précoce.

L'étude biologique montre :

- des lymphocytes à vacuoles le plus souvent vides dans le sang et la moelle il n'y a pas de cellules de Gasser, ni granulations de Alder, ni cellules de Buhot.

- Les mucopolysaccharides acides urinaires sont normaux quantitativement et q ualitativement. L'étude des glycolipides urinaires mérite d'être poursuivie.

L'étude anatomopathologique des viscères, les méthodes histochimiques, l'étude des fibroblastes en culture permettent de penser à un double stockage de glycolipides et de mucopolysaccharides, mais la nature exacte de la substance de surcharge n'est pas encore déterminée.

Très particuliers sont les fibroblastes en culture. Ils sont bourrés d'inclusions réfringentes en contraste de phase et ne sont que pas ou peu métachromatiques.

Les fonctions enzymatiques des fibroblastes sont altérées. Le β glucuronidase est abaissée et la β galactosidase est le plus souvent effondrée.

Les enzymes lysosomiales du tissu hépatique sont normales, sauf le β galactosidase qui est très basse mais qui a parfois été trouvée normale.

La pathogénie de la maladie n'est donc pas connue mais les études ultrastructurales et enzymatiques font suspecter fortement l'appareil lysosomial d'être à l'origine des faits observés.

La transmission génétique de la maladie se fait probablement selon le mode récessif autosomique. La fratrie de notre malade, comportant trois autres sujets atteints, deux garçons et une fille est un gros argument en faveur de la transmission autosomique. L'absence d'atteinte des ascendants indiquerait son caractère récessif.

Il n'y a pas encore de traitement de la mucolipidose de type II. Toutefois des espoirs sont actuellement permis, bien que l'on soit encore au stade expérimental, pour certaines mucopolysaccharidoses. DIFERRANTE et coll. ont obtenu une amélioration clinique chez trois malades atteints de mucopolysaccharidoses de type II et II après administration de plasma humain. FRATANTONI, HALL et NEUFELD ont mis en évidence la correction mutuelle, in vitro de fibroblastes des mucopolysaccharidoses de type I et II. Ceci a donné l'idée de tenter cette correction in vivo en apportant au malade des leucocytes de sujets normaux qui semblent contenir les enzymes de dégradation nécessaire. Ceci a été tenté par KNUDSON et coll. dans un cas de mucopolysaccharidose de type II. Une amélioration

clinique s'en est suivie avec augmentation de l'élimination urinaire des produits de dégradation. Plusieurs mois se sont écoulés avant le retour à l'état antérieur au traitement. D'autres auteurs ont essayé des greffes tissulaires, toujours dans un but de complémentation cellulaire, mais sans succès jusqu'à présent.

Il n'est pas interdit d'espérer que vienne le jour ou le traitement de ces maladies sera possible.

oOo

Vu le Président de Thèse

Pr. A. ROSSIER

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. F DELBARRE

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Robert MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 - J. CAFFEY

Gargoylism (Hunter-Hurler disease, dysostosis multiplex, lipochondrodystrophy) Prenatal and neonatal bone lesions and their early post natal evolution.
Amer J. Roentgen 67 715 (1952)

2 - J.G. LEROY, A.C. CROCKER

Studies on the genetics of the Hurler Hunter syndrome
In born disorders of sphingolipid metabolism Proceedings of the third International Symposium on the Cerebral Sphingolipidoses.
Pergaman Press Oxford and New York 1966)

3 - R. DE MARS, J.G. LEROY

The remarkable cells cultured from a human with a Hurler-s syndrome
An approach to visual selection for in vitro genetic studies
In vitro 2, p.107, 1967

4 - J.G. LEROY, R.I. DE MARS

Mutant enzymatic and cytological phetotypes in cultured human fibro-
" blastes.
Science August 18, 1967, vol. 157, n° 3790, pages 804-806

5 - R. MALATON, J.A. CEFCNELLI, H.Z. ZELLWEGER and A. DORFMAN

Lipid abnormalities in a variant of the Hurler syndrome
Proc. Nat. Acad. Sciences 1968- 59, 1097-1102

6 - J. SPRANGER, H.R. WIEDEMANN, M. TOLSKDORF, E. CRANCOB, R. CAESAR

Lipomucopolysaccharidose. Eine nene speicher krankheit
Z. Kinderheilk 1968, 103,285

7 - F. VAN HOOF and M.G. HERS

The abnormalities of lysosomal enzymes in mucopolysaccharidoses
European J. Biochem. 7 (1968) 34-44

8 - L. MARCHAL; G. GRIGNON, R. HUMBERT, M. VIDAILLOT, M. FALL, M. GRIGNON, M. PIERSON, N. NEIMANN

Mucopolysaccharidose sans mucopolysaccharidurie

9 - J.G. LEROY, R.I. DE MARS, N.D. and J.M. OPITZ

I cell disease. Birth defects :
Birth defects : original article series.
Vol. V; n° 4, avril 1969, pages 174-185

10 - J.G. LEROY

I cell disease, entity detected in cell culture.
Bull. Eur. Soc. Hum. gen. vol. 3, p.40-1969

11 - G. IANNACONE, L . CAPOTORTI

Contribution au syndrome de "pseudo- Hurler".
Observations de deux soeurs avec des altérations osseuses particulièrement sévères
Ann. Radiol. 12, 355, 1969

12 - J.SPRANGER, H.R. WIEDEMANN

Lipomucopolysaccharidosis. A second look
Lancet August 2, 1969 II, 270

13 - - J. SPRANGER

Mucopolysaccharidoses and mucolipidoses
Ann. Radiol. 12, 981-1969

14 - F. VAN HOOF

Acid hydrolases in mucopolysaccharidoses.
F.E.B.S. symposium, volume 19, 1969, p.339-346

15 - H. LOEB, M. TONDEUR, M. TOFFET and N. CREMER

Clinical, biochemical and ultrastructural studies of an atypical form of mucopolysaccharidosis.
Acta Paediat. Scand. 58, 220-228, 1969

16 - D.N. SMITT

Leroy"s syndrome (I - Inclusion - Cell Disease)
"Recognizable patterns of human malformation"
W.B. sounders, co, London 1970, p.256-257

17 - P. MAROTEAUX, M.C. HORS CAYLA et J. PONT

La mucolipidose de type II.
Presse médicale - 24 janvier 1970, 78, n°4, 179-181

18 - J.W.SPRANGER , H.R. WIEDEMANN

The genetic mucolipidoses
Human genetik 9, 113-139 (1970)

19 - V. LUSCHINGER, E.M. BUHLER, K. MEHES, H.R. HIRT

20 - J.G. LEROY, J.N. SPRANGER

I cell disease (cont.)
New England J. Med. 283, 598,1970

21 - M. TONDEUR, E. VAMOS HURWITZ et H. COEB

Contributions récentes de la microscopie électronique et de la cultu de tissus dans l'étude de certaines maladies de stockage : mucopoly-saccharidoses et lipidoses.
Acta paediat. Belg. 1970, vol.24, fasc. 3-4, 355-384

22 - WIESMANN U.N., LIGHTBODY J., VASSELA F. HERSCHKOWITZ N.W.

Multiple lysosomal enzyme deficiency due to enzyme leakage ?
New England J. Med. 284, 109,1971

23 - LIGHTBODY J., WIESMANN U., HADORN B., HERSCHkow N.

I cell disease : multiple lysosomal enzyme defect.
Lancet 27 fevrier 1971, 451

24 - SOCIETE EUROPEENNE DE RADIOLOGIE PEDIATRIQUE

Nomenclature internationale des maladies osseuses constitutionnelles
Arch. Franc. Pediat. 1971, 28, 553-557

25 - J. HANAI, J. LEROY, J.S. O'BRIEN

Ultrastructure of cultured fibroblasts in I cell Disease
Amer. J. Dis. Child. vol. 122, p.34 à 38, july 1971

26 - J.G. LEROY, N.W. HO, J.S. O'BRIEN

I cell disease, progress and problems
4e congres international de genetique humaine.
Experta medical n° 233, septembre 1971, p.111 n°396

27 - F. GOUTIERES et J. AICARDI

Un cas de mucolipidose atypique,
4e congrès international de genetique humaine.
Table ronde sur les dystrophies osseuses. 1971

28 - J.G. LEROY, J.W. SPRANGER, M.F. FEINGOLD, J.M. OPITZ, AC.. CROCKER

I cell disease : a clinical picture
J. Pediatrics septembre 1971, vol;79, n°3, p.360-365

A29 - M. TONDEUR, E. VAMOS HURWITZ, S. MOCKEL POHL, J.P. DEREUME, N. CREMER and H. LOEB

Clinical, biochemical ans ultrastructural studies in a case of muco-polysaccharidosis presenting the "Icell" phenotype in tissue culture
J. Pediatrics septembre 1971, vol.79, n°3, p.366-378

30 - LEROY J.G., HO M.W., MAC BRINN M.C., OKADA S., ZIELKEI K. and O'BRIEN J.S.

32 - LEROY

Communication personnelle

33 - SPRANGER.

Communications personnelle

34 - MAROTEAUX

Communication personnelle

35 - LUSCHINGER et 36 - EECKELS

de Tondeur (29) - Communication personnelle

37 - TONDEUR

Communication personnelle

38 - GRENET ET GUBERT

Communication personnelle (1971)

39 - GOUTIERES et AICARDI

Communication personnelle

40 - IANNACONE

Communication personnelle

Bibliograpjie arrêtée au 1.10.71

oOo